

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

~~MENTION MÉDECINE~~

en médecine
Diplôme d'Etat

PAR

Albert, René SALMON

Né le 26 juillet 1900, à Paris
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

LE CANCER PRIMITIF

DE LA

VÉSICULE BILIAIRE

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET CLINIQUE

Travail de la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu

(Professeur : PAUL CARNOT)

Président : M. PAUL CARNOT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE) *Diplôme d'Etat*

PAR

Albert, René SALMON

Né le 26 juillet 1900, à Paris
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

LE CANCER PRIMITIF

DE LA

VÈSICULE BILIAIRE

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET CLINIQUE

Travail de la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu

(*Professeur* : PAUL CARNOT)

Président : M. PAUL CARNOT, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1930

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médicale-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	N...
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (Hen-
 ri) Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE . . . Chimie biologique.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT. . . Pathologie médicale.
 ECALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER. . . . Pathologie expérimentale.
 GASTINEL . . . Bactériologie.
 GATELLIER . . . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HARVIER. . . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL. . . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . . Hygiène.
 JOYEUX Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX Anatomie pathologique
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 LIAN. Pathologie médicale.
 MERCIER (Fer-
 nand). Pharmacologie.
 MONDOR Pathologie chirurgicale
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. . . . Pathologie chirurgicale
 MOURE Pathologie chirurgicale
 MULON Histologie.
 OBERLING . . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIEDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUENU. Pathologie chirurgicale.
 RICHEL Fils . . . Physiologie.
 SÉZARY. Dermatologie et syphi-
 ligraphie.
 VALLERY-RA-
 DOT (Pasteur). Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . . . Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE Histologie.
 VIGNES. Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET Pharmacologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER. . . . Histologie.
 ZIMMERN. . . . Physiologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE . . .	} Clinique chirurgicale.	LERI	Clinique médicale.
AUVRAY . . .		MOCQUOT . . .	} Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . .		PROUST . . .	
LAIGNEL-LAVASTINE . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ . . .	
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeurs sans	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique
chaire		chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MÔN PÈRE (*in memoriam*)

*Qui fut un exemple de bonté et de
travail et à qui je dois le meilleur
de moi-même.*

A MA MÈRE

*Bien faible témoignage de ma
reconnaissance infinie et de ma
filiale affection.*

A MA FIANCÉE

A M. le Docteur Ad. THUVIEN

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

*Qui a toujours été pour moi un
second père et m'a dirigé vers la
carrière médicale.*

AUX MIENS

ET

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur PAUL CARNOT

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Officier de la Légion d'Honneur

Témoignage de respectueuse affection et de reconnaissance pour les conseils précieux qu'il nous a toujours prodigués et pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A M. le Professeur GOSSET

Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Chirurgien de la Salpêtrière
Grand Officier de la Légion d'Honneur

*En reconnaissance de l'aide s
précieuse qu'il n'a cessé de
nous accorder au cours de la
rédaction de ce travail.*

A M. le Professeur HARTMANN

Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Chirurgien de l'Hôtel-Dieu
Commandeur de la Légion d'Honneur

*En remerciement des observations
qu'il a bien voulu mettre à
notre disposition.*

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur LOUIS RAMOND

Médecin de l'Hôpital Laënnec

Que j'ai eu le bonheur de rencontrer au début de mes études médicales, hommage de reconnaissance et de respectueuse affection.

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur TRÉMOLIÈRES

Médecin de l'Hôpital Boucicaut

En témoignage de ma respectueuse affection et en souvenir des jours si agréables passés dans son service.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. le Professeur ACHARD.

M. le Docteur BAUMGARTNER.

Externat

M. le Docteur BAUMGARTNER.

M. le Professeur ACHARD.

M. le Docteur Louis RAMOND.

M. le Docteur TRÉMOLIÈRES.

Internat

1926-27. — M. le Professeur agrégé M. CHIRAY.

1927-28. — M. le Docteur TRÉMOLIÈRES.

M. le Docteur LOUSTE.

1928-29. — M. le Docteur Louis RAMOND.

M. le Professeur agrégé HARVIER.

1929-30. — M. le Professeur P. CARNOT.

M. le Docteur LAUBRY.

A MM. les Docteurs H. BÉNARD et CHABROL, Professeurs agrégés à la Faculté, Médecins des hôpitaux.

A MM. les Docteurs B. FEY et J. QUÉNU, Professeurs agrégés à la Faculté, Chirurgiens des Hôpitaux.

A MM. les Docteurs BOULIN, DEBRAY, JACQUET (P.), ROUILLARD, M. P. WEIL, Médecins des Hôpitaux.

A MM. les Docteurs BERGERET et OBERLIN, Chirurgiens des Hôpitaux.

A M. le Docteur DEVRAIGNE, Accoucheur des Hôpitaux.

A MM. les Docteurs FROMENT, RACHET, anciens Chefs de Clinique à la Faculté.

A MM. les Docteurs BOLTANSKI, DELAFONTAINE, LAMBLING, LENORMAND, Chefs de Clinique à la Faculté.

A MES AMIS

le Docteur J. L. LAPEYRE, Chef de Clinique gynécologique à la Faculté ; R. CATTAN, J. DELARUE, B. GURAN, Th. LAENNEC et CL. LAUNAY, Internes des Hôpitaux.

A MON AMI

le Docteur J. THUVIEN

*En témoignage de ma fraternelle
amitié.*

DU MÊME AUTEUR

Action de la sécrétine purifiée sur la sécrétion externe du pancréas de l'homme (Note préliminaire). (*Bull. et mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*. Séance du 30 juillet 1926. T. L, n° 28, en collaboration avec M. CHIRAY et Mlle MERCIER).

Un cas de rétrécissement mitral silencieux (*Bull. et mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*. Séance du 24 juin 1927. T. LI, n° 24, en collaboration avec M. TRÉMOLIÈRES).

Un nouveau cas de nævo-carcinome pigmentaire traité par l'électro-coagulation (*Bull. de la Soc. de Dermat. et de Syphili.* Séance du 10 déc. 1927. n° 9., p. 852, en collaboration avec MM. LOUSTE et CAILLIAU).

Diagnostic des syndromes douloureux du carrefour abdominal supérieur (*Rev. de méd.* 1927., n° 10, en collaboration avec M. TRÉMOLIÈRES).

Diagnostic des crises solaires (*Journ. méd. franç.* T. XVII, n° 8, août 1928, p. 274).

Diagnostic des syndromes douloureux chroniques du carrefour supérieur de l'abdomen (*Journ. méd. franç.* T. XVII, n° 8., août 1928, p. 274, en collaboration avec M. TRÉMOLIÈRES).

Soins à donner au cours des affections gastriques (*Journ. médic. franç.* T. XVII, n° 9, sept. 1928).

Soins à donner aux insomniaques (*Journ. médic. franç.* T. XVII, n° 9, sept. 1928).

La diététique au cours des ictères infectieux (*Journ. médic. franç.* T. XVIII, n° 9, sept. 1929).

La ptose gastrique et son traitement chirurgical (*Journ. médic. franç.* T. XVIII, n° 11, nov. 1929).

L'épreuve de la sécrétine purifiée chez l'homme (En préparation, en collaboration avec M. CHIRAY et Mlle MERCIER.

Les ictères néoplasiques (En préparation).

AVANT-PROPOS

Il y a quatre ans nous commençons notre internat « sous le signe de la Vésicule » dans le service de M. le Pr agrégé M. Chiray ; nous le terminons encore dans un service de gastro-entérologie, celui de Monsieur le Pr Carnot.

Ceci fait que notre attention s'est trouvée doublement portée sur la pathologie biliaire et ayant eu l'occasion d'observer deux cas de cancer du cholécyste à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu nous avons spécialement étudié, sous la direction de M. le Pr Carnot, les cancers primitifs de la vésicule biliaire.

Nous tenons à remercier ici tous ceux qui ont bien voulu nous aider dans notre tâche : M. le Pr Gosset, qui nous a ouvert tout grand son merveilleux laboratoire de la Salpêtrière ; M. le Pr Hartmann, qui nous a permis de puiser dans sa riche collection d'observations, M. le Pr agrégé Chabrol et les Drs Bergeret, et Fatou qui nous ont fourni des cas intéressants.

Nous sommes particulièrement reconnaissant à M. le Pr agrégé H. Bénard, pour sa précieuse collaboration à la partie anatomo-pathologique de ce travail.

Grâce à ces nombreux concours qui nous ont rendu la tâche plus facile, nous avons pu traiter la question dans son ensemble. S'il est quelques points trop peu développés, quelques autres trop peu sortis de l'ombre, nous nous en excusons ; dans des travaux ultérieurs nous nous efforcerons de compléter nos premières recherches.

HISTORIQUE

Le cancer de la vésicule biliaire est de connaissance relativement récente. Avant 1800 l'on n'en retrouve que quatre cas dans la littérature médicale : deux de Stall (1777), un de Hally (1786) et un de Baillie (1794).

En 1839, Heyfelder en rapporte deux cas et, la même année, Cruveilhier dans son « Atlas d'anatomie pathologique » cite la maladie sans entrer dans les détails.

C'est Durand-Fardel qui publia le premier travail d'ensemble sur la question : en 1838, il avait déjà présenté à la Société anatomique de Paris une note « pour servir à l'histoire des maladies de la vésicule biliaire » où se trouvent rapportés trois cas de cancers primitifs de cet organe ; puis il publia un long article, très précis, dans les Archives générales de Médecine, en 1840.

A partir de cette date, les observations et les travaux se succèdent nombreux tant en France qu'à l'Etranger ; nous ne pouvons rappeler ici que les principaux.

En 1849, Rippol rapporte un nouveau cas à la Société anatomique : il existait un cancer et une lithiase vésiculaire. A ce sujet, s'éleva une discussion sur les rapports des calculs et du cancer, discussion qui devait

se prolonger longtemps, et dont nous reparlerons en étudiant la pathogénie.

Entre 1860 et 1870, quinze nouveaux cas sont publiés, et, en 1870, Bertrand en fait le sujet de sa thèse cependant que Villard dans un important travail en réunit et analyse trente-six cas.

Depuis 1870, il faut signaler : l'article de Barth et Besnier dans le dictionnaire de Dechambre, la dissertation inaugurale de Kohn, les leçons cliniques de Lancereaux (1879). Denucé, dans sa thèse (1886) envisage spécialement le traitement chirurgical, tandis que Morin, dans la sienne, s'attache surtout à l'étude anatomo-pathologique (1891), Hanot et Gilbert, dans leurs « Etudes sur les maladies du foie » en rapportent un cas et Courvoisier, en 1891, rassemble et analyse cent trois observations. Le traitement est de nouveau étudié par Heddaens (1894) et Elliot (1897).

Plus récemment, nous mentionnerons les thèses de : Saint-Fuscien (1898), Bonamy (1901), Cotte (1908), Guyot (1911), Veaux (1922) ; les travaux de Roger, de Labbé et Bith, de Luckett, de Fawcett et Rippmann, de Kehr, d'O'Kelly, de Barney et l'ouvrage de Ménétrier sur le cancer.

En 1924 Archibald Leitch publie ses travaux sur la production expérimentale du cancer de la vésicule biliaire ; en France, le Pr Delbet s'attache à l'étude de la même question. Notre maître, M. le Pr Carnot, consacre une de ses leçons cliniques de l'Hôtel-Dieu à l'étude des « calculo-cancers » des voies biliaires (1928) et notre maître, M. le Pr agrégé M. Chiray, écrit sur le cancer

de la vésicule biliaire, un remarquable chapitre de son livre « la vésicule biliaire ». Il faut enfin signaler l'intéressante communication de Papin (de Bordeaux) au Congrès français de chirurgie de 1929.

Schématiquement, l'on peut diviser l'histoire du cancer de la vésicule biliaire en quatre phases ;

1° Tout d'abord les auteurs accumulent les observations et mettent au point les symptômes cliniques de l'affection (1840-1870) ;

2° Puis sont publiés une série de travaux sur le traitement chirurgical des tumeurs malignes vésiculaires (1870-1880) ;

3° Dans une troisième phase, c'est surtout l'étiologie et la pathogénie qui sont étudiées. C'est l'époque où sont particulièrement discutés les rapports de la lithiase biliaire et du cancer de la vésicule (1880, jusqu'aux premières années du xx^e siècle).

4° Enfin, actuellement, l'affection est envisagée sous un autre jour.

Les uns, étudiant la question générale du cancer et de son traitement, se sont efforcés d'arriver à la reproduction expérimentale du cancer de la vésicule biliaire cherchant à découvrir ainsi de nouvelles notions sur la pathogénie des tumeurs malignes.

Les autres, s'attachant surtout à la clinique, ont augmenté ou perfectionné les procédés permettant de faire le diagnostic, si souvent difficile, de cette affection.

ÉTIOLOGIE

Age

Le cancer de la vésicule se développe à l'âge moyen de la vie et dans la vieillesse. Durand-Fardel avait déjà signalé la fréquence de cette lésion dans les asiles de vieillards. Le cas d'une femme de 28 ans rapporté par Frerichs est tout à fait exceptionnel.

Pour 100 cas étudiés, Nüsser donne les âges suivants :

de 1 à 10 ans.	1 cas
de 10 à 20 ans.	0 cas
de 20 à 30 ans.	1 cas
de 30 à 40 ans.	9 cas
de 40 à 50 ans.	19 cas
de 50 à 60 ans.	27 cas
de 60 à 70 ans.	19 cas
de 70 à 80 ans.	14 cas
de 80 à 90 ans.	1 cas
âge non mentionné	9 cas

Nous avons rencontré nos cas chez des sujets âgés de 43 à 78 ans.

de 40 à 50 ans.	3 cas
de 50 à 60 ans	5 cas
de 60 à 70 ans.	3 cas
de 70 à 80 ans.	4 cas

Sexe

Tout les auteurs sont d'accord pour signaler la plus grande fréquence du cancer de la vésicule biliaire chez la femme ; Stiller 5 cas sur 5, Morin 4 cas sur 6. Courvoisier le considérait comme 5 fois plus fréquent dans le sexe féminin. Terrier, sur 50 cas opérés, a rencontré 40 femmes et 10 hommes. Dalla-Valle dans une statistique portant sur 2.400 autopsies pratiquées de 1859 à 1920 à l'institut d'anatomie pathologique de l'Université royale de Parme, note 39 tumeurs primitives de la vésicule dont 31 chez la femme.

Dans les 15 cas que nous rapportons nous en trouvons 12 chez la femme.

Pourquoi cette fréquence ? De Saint-Fuscien, dans sa thèse, l'attribue au corset : « Les femmes portent un corset qui presse avec force le rebord costal, contre le foie, augmentant ainsi notablement le frottement de la vésicule contre le foie et la paroi abdominale antérieure ». Cet argument en faveur de la théorie mécanique pouvait se discuter en 1897, il n'a plus de valeur de nos jours. Dans les observations de Saint-Fuscien il y avait des sillons et dentelures sur le foie et des calculs dans la vésicule. Aujourd'hui le corset a disparu, mais il se forme encore des calculs.

Rôle de la lithiase biliaire

Le rôle de la lithiase biliaire est en effet capital, mais il n'a pas été admis sans de longues et vives discussions. Actuellement on doit le considérer comme le seul facteur étiologique certain.

En 1849, Rippol présentant un cas de cancer de la vésicule biliaire coexistant avec de la lithiase, ouvrit la discussion sur les rapports des calculs et des néoplasmes. Certes, la fréquence de coïncidence des deux affections est grande. Toutes les statistiques concordent à peu près :

Siebert, sur 7 cas de cancer, trouve 7 fois des calculs ;

Meunier, sur 30 cas de cancer, trouve 23 fois des calculs ;

Fütterer et Haberfeld ont trouvé des calculs dans 70 % des cas ;

Rolleston (St-George's Hospital) a trouvé des calculs dans 75 % des cas ;

Winton a trouvé des calculs dans 81 % des cas ;

Zenker dans 85 % des cas ;

Courvoisier, dans 91 % des cas ;

Müner, dans 92 % des cas ;

Ames, dans 95,4 % des cas ;

Janowski, dans 100 % des cas.

Nous même, dans les 12 observations où la vérification a été faite nous avons trouvé onze fois des calculs (soit un peu plus de 91 %).

Mais ces calculs si fréquemment rencontrés sont-ils à

l'origine du cancer ou au contraire ne lui sont-ils pas secondaires? Le cancer est-il lithogène ou les calculs sont-ils cancerigènes? Les deux théories ont été soutenues.

Parmi les défenseurs de la première nous relevons les noms de Deville, Maillot, Demarquay, Lebert, Cornil, Ranvier, Lancereaux et son élève Morin. La seconde fut défendue par Stiller, Mürchisson, von Schmüppel, Rendu, Kelynack, Siegert, Chauffard ; aujourd'hui la question est nettement tranchée en sa faveur. Au dernier congrès français de chirurgie (1929) Papin, de Bordeaux, signale que les neuf dixièmes des cancers de la vésicule biliaire sont développés sur une vésicule anciennement lithiasique.

Les calculs sont donc cancerigènes. En faveur de cette théorie plaident des arguments étiologiques, anatomo-pathologiques et cliniques auxquels sont venus s'ajouter les arguments expérimentaux :

a) *Arguments étiologiques.* — L'hypothèse du cancer lithogène n'expliquerait pas pourquoi ce cancer est beaucoup plus fréquent chez la femme.

b) *Arguments anatomo-pathologiques.* — Les cas de carcinome primitif de la vésicule biliaire, sans calculs, sont extrêmement rares. Au contraire dans le cancer secondaire de la vésicule, les calculs sont l'exception.

De plus, on retrouve souvent chez les malades des lésions anatomiques de l'arbre biliaire témoignant de la présence antérieure de calculs : rétrécissement du canal cholédoque, dilatations de toutes les voies biliaires ou cicatrice de la papille du cholédoque (Terrier et Auvray).

c) *Arguments cliniques.* — Il est fréquent de retrouver dans les antécédents des manifestations de lithiase biliaire: expulsion de concrétions biliaires dans les selles, crises de coliques hépatiques plus ou moins nettes: nous en retrouverons chez 11 de nos malades, sur 15 observations.

d) *Les arguments expérimentaux* vont nous arrêter plus longtemps.

— *Quant à la fréquence* avec laquelle les calculs produisent la dégénérescence cancéreuse elle est très diversement appréciée :

— Candler en rapporte 2 cas sur 315 cas de lithiase.

— Slade donne le chiffre énorme de 30 % des lithiasiques;

— Rolleston, 4,5 %;

— Mayo, 5 %;

— Moynihan, 5 %;

— Riedel, 7 à 8 %;

— Mayo-Robson, 10 %;

— Schröder, 14 %;

— Le chiffre le plus près de la vérité doit être 4 à 5 %.

« En somme, l'étiologie du cancer des voies biliaires se résume en quelques mots: Cancer de l'âge adulte, particulièrement fréquent chez la femme, le plus souvent primitif et alors presque toujours consécutif à la cholélithiase » (Terrier et Auvray).

REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE

On a fait depuis quelques années des tentatives pour reproduire expérimentalement le cancer de la vésicule biliaire en y introduisant des corps étrangers.

Yoshiaki Kazama a le premier inclus dans la vésicule des corps étrangers. Il expérimenta sur les chiens, les lapins et les cobayes. Il utilisa deux catégories d'agents : les uns purement mécaniques, tels que cailloux, fils de suture, morceaux de muqueuses vésiculaires, les autres ayant une action mécanique et chimique, telles que des boulettes de goudron. Sur 30 animaux en expérience, Kazama aurait obtenu 4 tumeurs avec métastases à la paroi thoracique, à l'intestin et au foie ; il conclut que la vésicule biliaire du cobaye est un organe électif pour l'étude du cancer expérimental.

A. Leitch publia en 1924 le résultat de ses travaux sur le même sujet.

Pour animal d'expérience, il choisit le cobaye. « Le lapin est trop gros, la souris trop petite ; le rat n'a pas de vésicule biliaire ». Mais le cobaye est réfractaire au cancer spontané aussi bien qu'à l'inoculation de tumeur maligne.

La technique opératoire est la suivante : incision des téguments parallèlement aux dernières côtes : on découvre la vésicule, petite poche à parois minces, transparentes, on incise et on introduit les corps étrangers ; la suture est faite ensuite avec un catgut très fin dont on noue les deux extrémités.

Leitch introduit chez 25 cobayes des calculs d'origine humaine, chez 5 autres de petites pierres lisses, stérilisées, enfin chez 5 autres, des pilules de goudron. Sur ces 35 animaux, 2 sont morts rapidement d'hémorragie ; 17 sont morts dans un temps variant de 15 jours à un an ; enfin 15 sont encore vivants après 15 mois.

Chez un des cobayes porteur d'un calcul et mort un mois plus tard on trouve les lésions suivantes : épaissement de la paroi vésiculaire (2 millimètres ou plus). Disparition de l'épithélium superficiel et des glandes ; le tissu conjonctif intertubulaire dénudé constitue le bord de la cavité ; dans la partie profonde de la paroi, on trouve des tubes glandulaires bien conservés, mais d'aspect irrégulier.

« Ainsi chez un animal mort précocement on constate la destruction de l'épithélium de revêtement suivie d'une régénération qui commence dans les parties profondes. L'activité de cet épithélium tubulaire et en même temps du stroma conjonctif devient de plus en plus marquée. Le traumatisme constant exercé par le corps étranger entraîne une destruction incessante de l'épithélium superficiel, en même temps qu'une prolifération incessante de l'épithélium glandulaire. Il se réalise parfois une sorte d'équilibre, qui aboutit à la res-

tauration d'une structure normale, mais le plus souvent l'activité épithéliale continue, les tubes s'accroissent dans la profondeur, et de façon désordonnée » (Rouillard). Chez des cobayes morts tardivement, on pourra voir des lésions cancéreuses.

Nous rapportons ici les protocoles d'autopsies de deux cobayes (cas XIII et XXX) qui sont les plus caractéristiques :

« *Cas XIII.* — Insertion d'un calcul le 9 janvier 1923 ; incision exploratrice le 9 janvier 1924, au cours de laquelle, en dissociant des adhérences, la vésicule paraît petite, non épaissie, et translucide ; le calcul est bien palpable.

Une anse intestinale ayant été déchirée, l'animal meurt de péritonite le 18 janvier.

Une coupe faite à travers le foie et la vésicule adhérente montre que la plus grande partie de la vésicule a gardé un aspect normal, mais que la zone adhérente au foie est irrégulièrement épaissie. Cette masse pousse dans le foie une sorte de prolongement d'aspect hémorragique, tandis qu'un gros bourgeon mou fait saillie dans la cavité et la remplit presque entièrement, sauf la partie occupée par le calcul. A l'examen microscopique, cette masse est composée d'un stroma très riche en cellules, dans lequel sont enfermés des tubes irréguliers, rétrécis ; en d'autres parties, les tubes sont larges et irréguliers, et revêtus de plusieurs couches de cellules hautes, cylindriques ».

« *Cas XXX.* — Inclusion d'une petite pierre le 19 janvier 1923 ; incision exploratrice le 25 janvier 1924. On

découvre des adhérences serrées autour de la vésicule ; il se produit une hémorragie abondante qui entraîne la mort. A l'autopsie, intestin et épiploon sont fortement adhérents à la vésicule, et celle-ci adhère à la paroi abdominale. La vésicule est transformée en une masse dure, qui ne contient qu'une petite cavité où est la pierre ; la paroi est formée d'un tissu blanchâtre avec des zones hémorragiques ; en quelques points, elle est fort épaisse (près d'un centimètre). Au microscope, la paroi de la vésicule biliaire est revêtue d'un épithélium tubulaire qui a proliféré très abondamment et irrégulièrement vers la profondeur, dans le tissu conjonctif dense. On retrouve par place des îlots de tissu hépatique. En certains points, l'épithélium bordant la cavité vésiculaire est du type pavimenteux. L'épiploon adhérent est infiltré de cellules cancéreuses ».

Nous ne donnons le compte rendu que de ces deux cas ; Leitch dit avoir trouvé des lésions cancéreuses à l'autopsie de 8 des cobayes en expérience. Mais quelle est la valeur des arguments sur lesquels on peut s'appuyer pour affirmer la nature cancéreuse des lésions ?

Il est difficile d'apprécier la prolifération épithéliale. Au cours de ces expériences les fibres musculaires sont complètement détruites, de sorte que l'on ne peut savoir exactement quand il y a hétérotypie et quand la croissance irrégulière des tubes épithéliaux cesse d'être une simple hyperplasie pour devenir une néoplasie maligne. De plus, les tubes glandulaires proliférés ne sont revêtus en général que d'une seule couche de cellules.

L'envahissement des tissus voisins a beaucoup plus de valeur, spécialement l'envahissement du foie.

Deux fois l'auteur a observé la transformation de l'épithélium cylindrique en épithélium pavimenteux : ceci est intéressant à noter, car, en clinique humaine, on trouve souvent une transformation analogue au cours des cholécystites chroniques et nous verrons que ce n'est pas le seul point par où les tumeurs provoquées par Leitch ressemblent aux tumeurs rencontrées chez l'homme.

Les résultats de Leitch sont donc fort intéressants, mais ils ne sont pas exempts de toute critique.

Creighton ne croit pas qu'il s'agisse de cancer ; il estime plutôt qu'il se développe des tubes épithéliaux dans les interstices d'un tissu atteint de réaction inflammatoire chronique. D'autre part, les cellules n'auraient pas les volumineux noyaux et la forte colorabilité qui caractérisent les tumeurs cancéreuses.

De plus, après un an d'évolution, les animaux sacrifiés ne sont pas signalés comme étant cachectiques ou ayant des adénopathies.

Le Pr Delbet et ses élèves ont poursuivi en France des recherches analogues.

Chez les cobayes en expérience, il n'y a jamais eu de tumeurs s'accompagnant de métastases. Mais les aspects histologiques de certaines vésicules rappellent le cancer.

Delbet montra également que, contrairement à l'opinion de Latzarus Barlow, les calculs cancerigènes n'étaient pas radio-actifs.

Dans le laboratoire de la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, nous avons inclus des calculs d'origine humaine dans des vésicules de cobaye. Malheureusement nos animaux moururent trop précocement pour que nous ayons pu constater une dégénérescence néoplasique des parois de la vésicule.

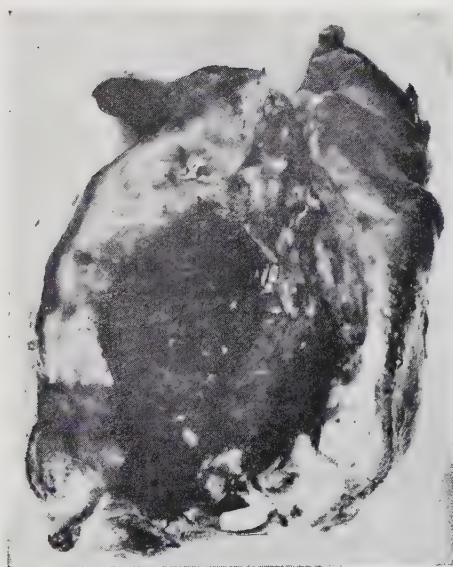
Que conclure de ces travaux ? Il nous semble qu'ils demandent à être poursuivis et complétés :

Cependant dès aujourd'hui, ils viennent démontrer l'action d'un processus irritatif, entraînant un état inflammatoire chronique constituant un état précancéreux (Ménétrier).

Nous allons retrouver ces notions en étudiant les vésicules biliaires humaines atteintes de dégénérescence maligne.



Obs. IX. — Cholécystite calculuse avec transformation
épithéliomateuse du fond de la vésicule.



Obs. X. — Epithélioma atypique de la vésicule.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I. — Anatomie macroscopique

Le cancer primitif de la vésicule se présente sous des aspects fort différents : la vésicule est parfois diminuée de volume, mais le plus souvent elle est augmentée.

A. — Les parois.

Elles sont de constitution variable suivant les cas :

1° *Cancer colloïde* : Dans cette forme, la plus fréquente pour Brault et Legry, la paroi est uniformément épaissie, infiltrée par un tissu colloïde qui laisse sourdre un suc laiteux. Durand-Fardel le premier en avait décrit un exemple remarquable dès 1838 : la vésicule cancéreuse formait une tumeur de la grosseur du poing d'un enfant de douze ans, piriforme, inégale, assez résistante, adhérente avec la portion droite du côlon transverse, remplie par un cancer colloïde légèrement jaunâtre ;

2° *Cancer squirrheux* : Dans le cancer squirrheux toute la paroi est envahie, infiltrée, indurée et rétractée. La

vésicule est comme enchassée dans une masse de tissus dégénérés. Durand-Fardel, dans son mémoire de 1840, en rapporte un cas très typique : les parois de la vésicule que l'on ne pouvait dissocier de celle du côlon, étaient converties en une couche de 5 à 6 lignes d'épaisseur, formée de tissu squirrheux blanc, très ferme, criant sous le scalpel, ne présentant en aucun point de trace de ramollissement ;

3° *Cancer encéphaloïde* : Celui-ci ne déforme pas les parois : il siège au fond de la vésicule et son corps flotte dans la cavité ; on ne peut donc le découvrir qu'après ouverture de l'organe. On voit alors une tumeur villeuse, en chou-fleur, sessile ou pédiculée, qu'il ne faut pas confondre avec certaines formations simplement polypeuses qui se rencontrent assez souvent dans la lithiasc. Chiray rapporte un cas de ce genre : il fit opérer par Lardennois une malade atteinte de cholécystite lithiasique, malade chez laquelle le col de la vésicule était envahie par une tumeur végétante qui sur simple examen macroscopique fut étiquetée « cancer ». Lardennois fit une cholécystectomie atypique et hâtive par crainte d'hémorragie foudroyante. La malade guérit complètement et reste actuellement guérie depuis plus de trois ans. Il n'est donc pas douteux que cette tumeur malgré son apparence cancéreuse, n'était pas (ou pas encore) du cancer.

Ces tumeurs encéphaloïdes sont mollasses, friables et s'ulcèrent très facilement.



Obs. II. — Vésicule biliaire semblant incluse dans le foie.

B. — La cavité.

La cavité de la vésicule est le plus souvent agrandie ; mais elle peut être parfois diminuée, réduite à l'état de simple fente. Dans notre observation II, la cavité était extrêmement réduite et nous ne l'avons reconnue que grâce à la présence de petits calculs.

Elle renferme soit un liquide visqueux, peu coloré, soit une bile épaisse souvent hémorragique, soit encore du pus (Obs. VIII, X et XII).

Dans presque tous les cas on y trouve des calculs biliaires, plus ou moins nombreux. Dans 11 cas sur 15 nous en avons trouvés. Ces calculs sont d'aspect variable, soit grisâtres, soit noirs ; il peut y en avoir de types différents dans la même vésicule (Obs. XI).

Enfin dans une de nos observations (Obs. XIV) la vésicule ouverte, on vit une muqueuse typique de « vésicule-fraise » et un polype libre dans la cavité et ce n'est que l'examen histologique qui montra l'existence d'une prolifération épithéliale.

C. — L'évolution anatomique.

Elle nous a paru dominée par trois faits :

- a) Le développement excentrique de la tumeur ;
- b) La rareté des métastases ;
- c) La fréquence relative de l'infection secondaire.

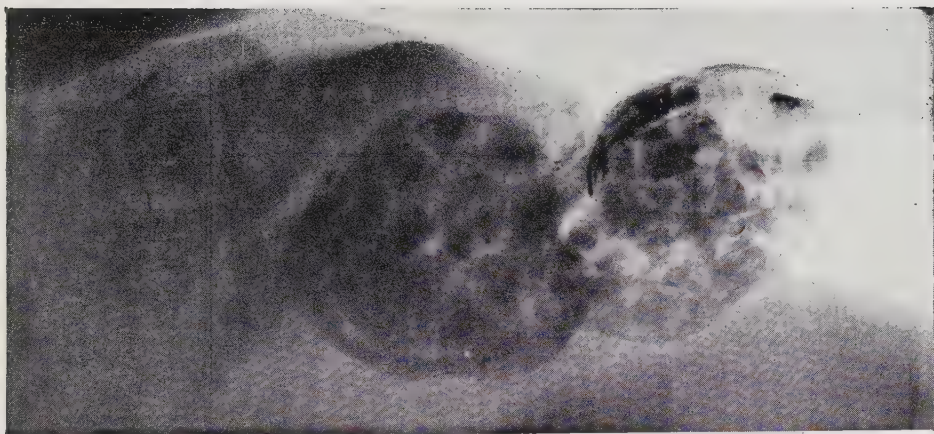
a) Le cancer envahit rapidement les lymphatiques et les ganglions dont la vésicule est tributaire : ganglion cystique, ganglions du hile du foie. Ceux-ci peuvent former une tumeur bosselée donnant à la palpation la sensation d'un cancer nodulaire du foie (Legry et Pollet).

Dans deux de nos cas (Obs. VI et VII) les ganglions voisins du cardia étaient envahis et chez le malade de l'observation VII la masse ganglionnaire écrasant le cardia avait entraîné une dysphagie qui dominait le tableau clinique.

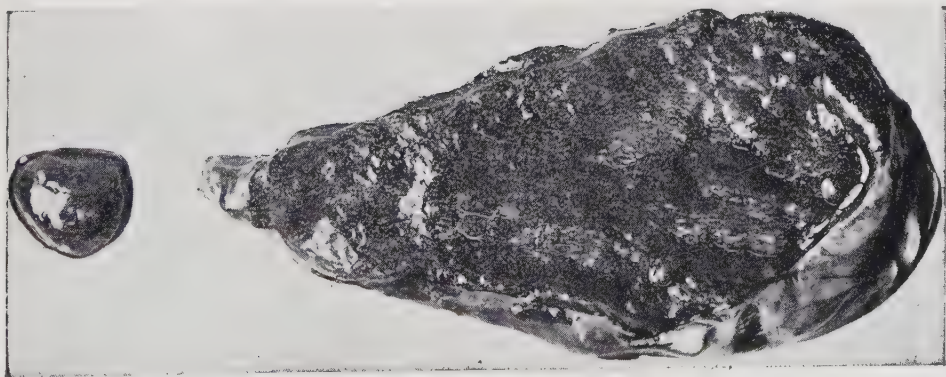
Un point sur lequel nous insistons est la fréquence et la rapidité de la propagation au foie. Elle nous a paru beaucoup plus fréquente que la propagation aux voies biliaires. Dans toutes nos observations il y a envahissement du foie par contiguité. Du fond de la vésicule à la paroi hépatique il y a une petite veine porte accessoire ; c'est la première voie que suivra le cancer pour s'étendre et la fréquence est grande d'un noyau cancéreux situé dans le foie à l'endroit où le fond de la vésicule est en rapport intime avec cet organe. C'est ce noyau hépatique précoce qui rend si peu efficace le traitement chirurgical du néoplasme vésiculaire.

Ultérieurement l'envahissement du foie peut être tel qu'il domine le tableau clinique (forme avec hépatomégalie) soit qu'il y ait un véritable cancer massif en amande, soit qu'il y ait un envahissement complet par des noyaux secondaires.

D'autres fois les villosités fongueuses envahissent et obstruent les canaux biliaires, qui dans d'autres cas



Obs. XI. — Radio d'une vésicule biliaire cloisonnée
faite sur la table d'autopsie. Nombreux calculs.



Obs. XIV. — Vésicule « strawberry ». Noyaux adénomateux
visibles à l'examen microscopique.

ne sont que comprimés par la tumeur ou même par une masse ganglionnaire.

Nous signalerons la propagation plus rare au pyllore, au duodénum, au côlon et au pancréas. Chez notre malade de l'observation IV il y avait même propagation à l'estomac qui semblait recouvert de larges plaques superficielles.

L'ascite, signalée comme assez fréquente par les anciens auteurs, nous a semblé au contraire être assez rare : elle fait défaut dans la plupart de nos observations et lorsqu'elle existe, elle est très minime, découverte à l'autopsie mais non cliniquement.

b) Les métastases à distance sont rares : les plus fréquentes sont les noyaux de carcinomes péritonéaux.

Le professeur Carnot et Baufle ont signalé la généralisation exclusive à l'attache intestinale du mésentère sur toute la longueur de l'intestin grêle.

Chez la malade de l'observation XI nous avons trouvé des métastases spléniques.

Ce n'est que tout à fait exceptionnellement que l'on trouve des métastases dans les organes éloignés (poumon, plèvre, cœur, cerveau).

c) L'infection secondaire est assez fréquente : empyème de la vésicule, angiocholite, abcès du foie. La perforation de la vésicule, entraînant une péritonite suppurée ou un abcès sous-hépatique, est beaucoup plus rare.

II. — Anatomie microscopique

Menetrier décrit trois formes de cancer de la vésicule, d'après la constitution histologique et cette division nous paraît tout à fait justifiée.

Nous croyons qu'il faut distinguer :

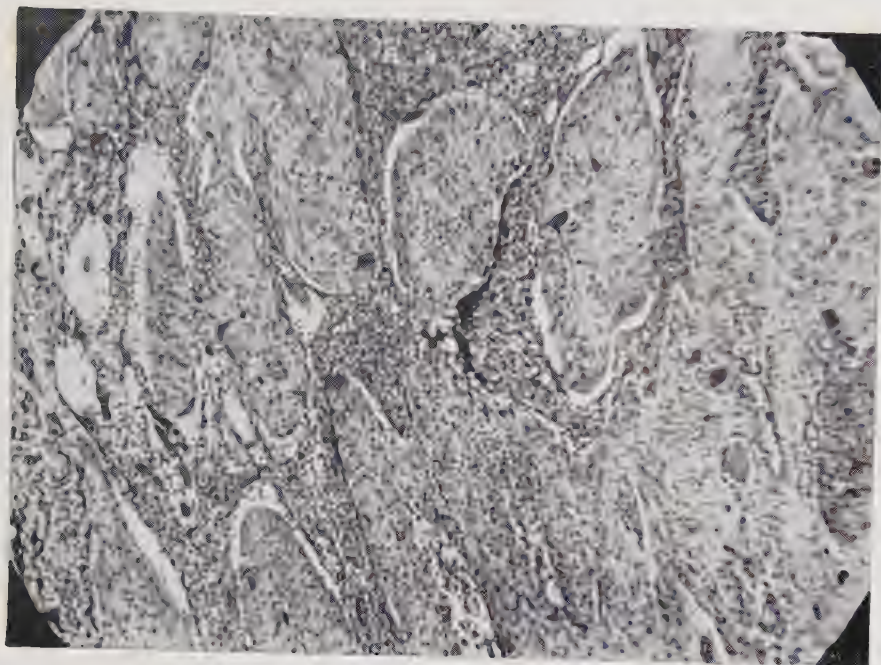
- a) Des états précancéreux (adénomes) ;
- b) Des formes typiques ;
- c) Des formes métatypiques ;
- d) Des formes atypiques.

a) Nous rapporterons trois cas d'états précancéreux (obs. XIII, XIV, XV). Cliniquement, ce sont des cholécystites lithiasiques ; à l'examen macroscopique de la vésicule il est impossible de parler de néoplasme et c'est l'examen histologique seul qui va montrer des lésions suspectes.

Ici, ce que l'on voit, c'est une disparition à peu près complète de l'épithélium de revêtement, une hyperplasie glandulaire aboutissant à des formations adénomateuses ; la paroi est plus ou moins envahie ; en certains points les boyaux adénomateux s'enfoncent dans la musculuse : on ne peut affirmer le cancer, on ne peut plus dire tumeur bénigne.

Ces lésions sont dues, croyons-nous, à l'irritation chronique par les calculs : elles ressemblent tout à fait aux lésions obtenues expérimentalement et découvertes chez les cobayes morts ou sacrifiés précocement.

b) La forme typique, épithélioma cylindrique, est très



Obs. II. — Epithélioma cylindrique atypique.



Obs. III. — Epithélioma typique cylindrique envahissant toute la profondeur.

voisine dans sa morphologie de l'épithélium des adénomes et de l'épithélium biliaire lui-même. C'est le stade qui fait suite à la forme précédente ; c'est celui que nous avons le plus souvent rencontré dans nos examens histologiques. C'est à lui que Ménétrier et Masson donnent la principale importance.

Il s'agit d'épithélioma du type glandulaire, formés de tubes étroits à section arrondie, parfois à tendance vil-leuse (obs. I, II, III, VIII, XI).

Les cellules qui tapissent ces tubes sont très voisines comme aspect de celles de l'épithélium de la vésicule biliaire normale. Elles sont cylindriques, régulièrement disposées en une seule couche. D'après leur affinité tinctoriale on peut distinguer : un épithélioma à cellules cylindriques sombres, dont le cytoplasme se colore fortement, surtout par les colorants acides ; un épithélioma à cellules cylindriques claires, celles-ci étant à peine colorables.

Ces cellules sont pour la plupart mucigènes et le mucus, souvent à peine colorable, remplit les vacuoles, nombreuses dans la région apicale du cytoplasme. C'est quand la sécrétion de mucus est très active que l'on peut voir de vastes cavités donnant à la tumeur l'aspect colloïde.

c) La forme métatypique prend naissance là où il existait antérieurement des altérations inflammatoires de l'épithélium.

Zenker, Ohloff, ont vu dans les inflammations chroniques de la vésicule biliaire des transformations métatypiques de l'épithélium devenu pavimenteux à plusieurs

couches et subissant par place la transformation cornée.

Ces épithéliomas métatypiques seraient assez fréquents : Oberling estime qu'on les rencontre dans 25 % des cas de cancer de la vésicule.

Masson croit qu'il n'est pas impossible que la métaplasie se produisit dans la tumeur même au cours de son évolution.

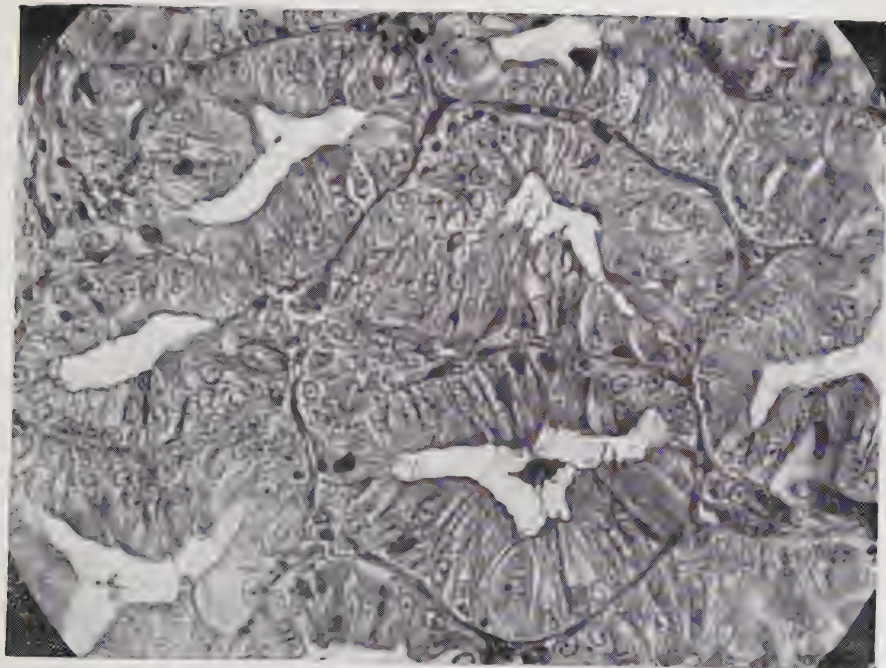
Rarement, ces épithéliomas métaplasiques sont purement épidermoïdes ou spino-cellulaires. Leur évolution se fait le plus souvent vers des types différents : cylindrique, stratifié atypique et épidermoïde. Le stroma est normal.

d) Enfin Ménétrier envisage une troisième forme de cancer : la forme atypique ; elle est rare. Dans ces cas : on a affaire à des épithéliomas à cellules polymorphes, en tubes, en cordons anastomosés, en alvéoles, ou faisant une infiltration diffuse (obs. IX et X).

Nous ne ferons que rappeler, en terminant, les cas rares, signalés par Chiray, où les épithéliomas de la vésicule perdent l'apparence biliaire et revêtent le type intestinal, ce qui s'explique par l'origine embryologique de la vésicule.

Pour conclusion à cette étude anatomo-pathologique, nous citerons une observation relatée par Ménétrier dans son livre sur le cancer.

Dans une vésicule remplie de calculs, chez une femme de 76 ans, se trouvent de petits épaisissements de la muqueuse et un groupe de petites végétations arrondies, hémisphériques, peu élevées, molles, dont la plus grosse a un aspect polypeux.

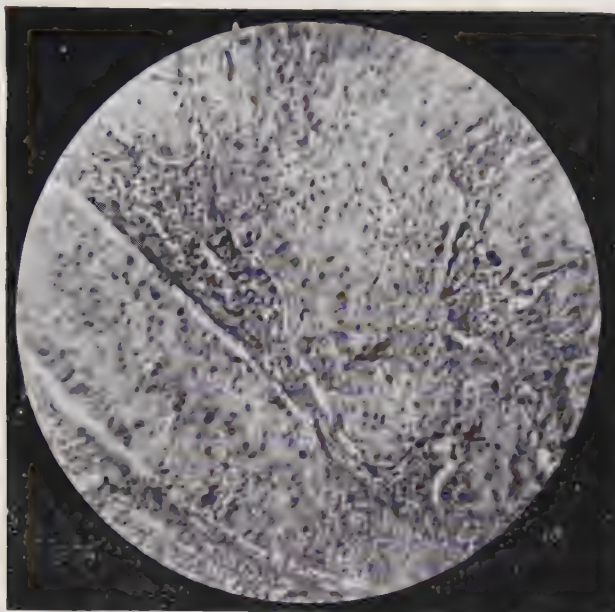


Obs. VIII. — Boyaux d'épithélioma cylindrique typique.

L'examen histologique révèle une hyperplasie glandulaire diffuse de la muqueuse, typique et d'apparence adénomateuse pour les plus petites végétations, métatypique et même atypique pour la végétation polypeuse. Dans celle-ci, outre les glandes hypertrophiées tapissées d'un revêtement de cellules cylindriques muqueuses, il y a des amas cellulaires pleins, constitués également par ces cellules cylindriques, mais de forme moins régulière, de protoplasma plus coloré, ayant perdu l'apparence muqueuse, et qui ne sont pas déposées en revêtement régulier. Il y en a qui semblent infiltrées dans le tissu conjonctif interstitiel. Ces apparences méritent le nom d'épithéliome ; et, ailleurs, dans la couche musculaire sous-jacente, on trouve des cavités qui semblent être des vaisseaux lymphatiques dilatés, remplis de cellules épithéliales disposées irrégulièrement : cela prouve la nature cancéreuse.

Cette évolution paraît bien être la continuation d'un même processus hyperplasique, sous l'action continue de la même cause, toujours présente : l'irritation traumatique des calculs, et sans être accompagnée de phénomènes inflammatoires d'aucune sorte dans le tissu conjonctif interposé aux tubes glandulaires hyperplasiés.

Dans tout ce qui précède, nous n'avons envisagé que les épithéliomas de la vésicule. Le sarcome existe également, mais il est tout à fait exceptionnel. On ne connaît guère à son sujet que les observations de Czerny, Riedel, Griffon et Segall. Nous ne nous y arrêterons pas plus longuement.



Obs. X. — Epithélioma atypique à fines travées d'éléments indifférenciés.



Obs. XV. — Etat précancéreux de la muqueuse vésiculaire.

ÉTUDE CLINIQUE

La symptomatologie des cancers de la vésicule biliaire est pour tous les auteurs, peu caractéristique. En 1870, Villard écrivait : « Le plus souvent et surtout au début, les signes sont vagues, indéterminés, latents pour ainsi dire, et plus tard, lorsqu'ils se sont développés, ils présentent un tel caractère de généralité et sont parfois accompagnés de phénomènes si insolites qu'ils peuvent mettre en défaut l'expérience la plus consommée ». En 1929, Papin estime « qu'aucun signe clinique ne peut faire reconnaître le début d'un cancer se surajoutant à une vieille lithiasie ». Cependant nous verrons que dans certains cas un examen complet peut permettre de le dépister :

Pour la clarté de l'exposition, nous étudierons successivement, un peu schématiquement peut-être, quatre formes principales :

- la forme tumorale ;
- la forme ictérique ;
- la forme dyspeptique ;
- la forme pseudo-lithiasique.

Puis nous verrons ensuite les formes anormales, et spécialement les formes latentes.

Signalons d'ailleurs dès maintenant que certaines formes associent leurs signes entre elles donnant lieu à des formes mixtes.

I. — **Forme tumorale :** (Obs. I, II, III, IV).

Cette forme n'est peut-être pas la plus fréquente en clinique mais elle est la plus typique. Elle peut donner lieu soit à une grosse vésicule isolée, soit à une hépatomégalie.

1° Début :

Le début est extrêmement insidieux. Il se produit chez une femme déjà âgée, ayant eu souvent dans son passé des accidents lithiasiques.

Le premier signe est l'amaigrissement. « On doit par principe se méfier du cancer de la vésicule chez le lithiasique qui maigrit sans rémission malgré un traitement bien conduit » (Chiray et Pavel).

2° Période d'état :

Très rapidement les symptômes vont se préciser. Ils seront alors de trois ordres : généraux et fonctionnels d'une part, physiques de l'autre.

a) *Les principaux signes généraux* sont l'amaigrissement et l'asthénie. Ils sont extrêmement marqués et s'aggra-

vent rapidement. La malade de l'observation II, en un mois, arriva à un degré de cachexie extrême. Assez souvent cette atteinte profonde de l'état général s'accompagne de fièvre, la température oscillant entre 37° et 39° (obs. I).

b) *Les troubles fonctionnels* sont contemporains des signes généraux ou même les précèdent un peu (obs. I et II). Ils consistent surtout en phénomènes douloureux et troubles digestifs (obs. IV).

La douleur a son siège dans l'hypochondre droit, quelquefois même d'une façon très précise au point cystique. Elle est sourde, lancinante, continue, coupée de paroxysmes rappelant les coliques hépatiques. Fait important, elle résiste au traitement calmant : il n'existe pas d'accalmie complète (obs. II). Cette persistance des douleurs, comme l'a fait remarquer M. Chauffard, doit attirer l'attention, car la lithiase évolue par accès paroxystiques et même dans les cholécystites calculeuses, la douleur cède, au moins temporairement à un traitement bien conduit.

Les exacerbations qui se greffent sur ce fond douloureux surviennent surtout au moment de la chasse biliaire digestive. La malade de l'observation II avait ses paroxysmes environ 3 heures après les repas ; ils s'accompagnaient de vomissements.

Ceux-ci ne sont pas rares et sont soit bilieux, soit alimentaires. Il existe d'autres signes digestifs : lenteur des digestions, nausées, anorexie progressive et quelquefois élective pour les viandes et les graisses, ce qui n'a rien de spécial au cancer de la vésicule,

c) *Signes physiques.* — Ces signes apparaissent avec un peu de retard sur les signes fonctionnels et généraux.

Au début il peut n'y avoir qu'une défense musculaire plus ou moins vive dans l'hypochondre droit et une douleur à la pression de cette région. Le signe de Murphy peut être mis en évidence. Il peut même exister quelques points douloureux analogues à ceux de la lithiase et spécialement un point phrénique droit. Le foie ne déborde pas le rebord costal et la rate n'est pas augmentée de volume.

Un peu plus tard les signes seront plus nets : une tumeur de l'hypochondre droit va se préciser. Pour bien en comprendre les modalités cliniques il faut ne pas oublier que cette tumeur peut être due à trois causes : tout d'abord à une augmentation de volume de la vésicule seule, ce qui est rare ; à une métastase ou propagation hépatique donnant une hépatomégalie ; à un noyau cancéreux situé entre la vésicule et la fossette hépatique où elle se loge, cas très fréquent, dans lequel le foie et la vésicule participent à la constitution de la tumeur perçue (obs. I).

La tumeur isolée de la vésicule est la forme pure du cancer de la vésicule ; c'est la seule qui ne soit pas compliquée : l'hépatomégalie traduit déjà une propagation du cancer aux organes voisins.

1° En cas de grosse vésicule, on sent en palpant doucement, une masse dure, soit nettement piriforme, soit plus mal limitée par suite d'une réaction péritonéale péri-vésiculaire. Le volume est extrêmement variable ;

il est en moyenne celui d'un œuf de poule (obs. I), parfois celui d'une mandarine. On a signalé des cas où la tumeur faisait une légère saillie visible sous la peau. Il en était ainsi, à une période tardive, chez notre malade de l'observation I.

Ce qui importe c'est d'étudier la mobilité de cette masse : elle est encore un peu mobile avec les mouvements respiratoires ; mais le plus souvent, elle est presque complètement fixée dans le sens transversal. Quand le sujet passe de la position de décubitus dorsal au décubitus latéral gauche, le fond de la vésicule ne se déplace plus vers la ligne médiane, ainsi qu'il le fait normalement. Cette fixité de la tumeur vésiculaire existait très nettement chez notre malade de l'observation I : elle nous a paru bien plus marquée que celle trouvée parfois au cours des cholécystites chroniques avec péricholécystite.

Lueger a insisté sur un signe qui, pour lui, aurait une grosse valeur diagnostique : la dureté du bord du foie au niveau de la vésicule, dureté qui contraste avec la consistance normale de ce même bord en dehors de la région vésiculaire. Chez la malade de l'observation I, ce signe nous a paru exister, mais il n'était pas très net, tout le bord inférieur du foie étant plus dur que normalement.

On constate dans certains cas une ascite, due à la péritonite cancéreuse, mais ascite très peu abondante.

Enfin Laignel-Lavastine, Milian, ont signalé l'apparition possible de symptômes addisoniens : pigmentation et cachexie extrêmement rapides.

2° Dans la forme hépatomégalye la tumeur se présente comme un cancer massif du foie et l'on comprend toute la difficulté du diagnostic (obs. III).

On sent un foie gros, lisse, dur, ligneux (obs. II) beaucoup moins mobile qu'un foie normal, lors des mouvements respiratoires.

Cette hépatomégalye augmente rapidement, progressivement, de jour en jour.

3° En cas de tumeur d'origine mixte, hépato-vésiculaire on sent une masse piriforme assez bien limitée en bas mais se continuant en haut avec le foie gros, dur, qui dépasse le rebord costal. Le foie est lisse sur toute son étendue palpable, sauf au-dessus de la tumeur vésiculaire où existe un noyau qui fait corps plus ou moins avec le cholécyste : ceci répond tout à fait ce que la palpation nous révélait chez la malade de l'observation I).

3° Evolution

L'évolution est extrêmement rapide.

Les douleurs augmentent d'intensité et deviennent absolument continues. Elles ne sont plus du tout calmées par de fortes doses de morphine.

Les troubles digestifs s'accroissent ; l'intolérance gastrique devient souvent absolue (obs. II).

L'amaigrissement atteint un degré extrême ; l'asthénie est profonde.

Les urines deviennent rares, pauvres en urée, riches

en ammoniacque et en acides aminés. Dans le sang il y a anémie et polynucléose.

L'œdème envahit les membres inférieurs ; il se produit de l'ascite. Le malade meurt dans la cachexie (obs. III).

Parfois la mort est hâtée par des accidents d'angiocholite suppurée ou par une perforation de la vésicule en péritoine libre avec péritonite purulente généralisée. Dans d'autres cas, c'est une infection intercurrente, le plus souvent pneumonie, qui entraîne l'issue fatale. Enfin le malade peut succomber à l'insuffisance hépatique grave due au développement d'une métastase hépato-biliaire ou encore à des phénomènes d'acidose (M. Labbé).

Nos malades des observations I et II sont mortes toutes deux de cachexie avec petits signes d'insuffisance hépatique.

II. — **Forme ictérique** (Obs. V).

Dans cette forme c'est l'ictère qui domine le tableau ; la tumeur, lorsqu'elle existe n'occupe que le second plan.

1° **Début :**

Le début est progressif : l'ictère apparaît peu à peu soit isolé, soit souvent accompagné de douleurs sourdes ou paroxystiques.

2° Période d'état :

La coloration de l'ictère fonce constamment et elle peut atteindre une teinte vert olive. Mais parfois au cours de l'évolution on a signalé quelques rémissions. Pour notre part, l'ictère du malade de l'observation III nous a paru progresser d'une façon continue. De plus cet ictère s'accompagnait, comme c'est la règle, de crises douloureuses assez vives, de crochets thermiques et même de frissons.

Nous ne ferons que rappeler que cet ictère étant par rétention, on trouve des pigments et sels biliaires dans les urines, des pigments biliaires et de la cholestérine en excès dans le sang et enfin qu'il existe de la brachycardie et un prurit parfois extrêmement intense.

Quant à la tumeur vésiculaire elle est inconstante. Quand on la trouve, on lui reconnaît les mêmes caractères que dans la forme précédente. Elle a une importance considérable pour le diagnostic.

3° Evolution :

L'évolution est la même que dans la forme tumorale ; les troubles fonctionnels et généraux y sont plus intenses et la cachexie encore plus rapide.

III. — Forme dyspeptique (Obs. VI et VII)

Dans cette forme, il y a prédominance des troubles digestifs. L'histoire hépato-vésiculaire reste inaperçue et l'on ne trouve que des signes de dyspepsie

assez vagues ou un syndrome pylorique (forme pseudo-pylorique). Cependant l'interrogatoire peut révéler des antécédents de coliques hépatiques comme chez notre malade de l'observation VI. Chez celui-ci l'examen radiologique n'a pas été d'une grande utilité puisque la déformation pyloro-duodénale a fait porter le diagnostic probable de lésion juxta-pylorique !

Le diagnostic clinique de cette forme est, on le comprend, extrêmement difficile.

Chez le malade de l'observation VII, c'est un syndrome œsophagien qui dominait la scène, fait qui est extrêmement rare, dû à une métastase ganglionnaire écrasant le cardia.

IV. — **Forme pseudo-lithiasique :**

(Obs. VIII, IX, X, XIII, XIV et XV).

Faut-il individualiser cette forme ou ne la considérer que comme le premier stade d'une des formes précédentes ? Nous avons cru bon de la mettre à part non pas tant à cause de sa symptomatologie que de son importance au point de vue curabilité du cancer de la vésicule.

Ici, il s'agit de malades lithiasiques, continuant à avoir des crises et qui maigrissent dans l'intervalle. On les opère soit à cause de la fréquence des paroxysmes douloureux, soit à cause de l'atteinte de l'état général.

C'est seulement à l'opération qu'on découvre le cancer qui pouvait n'être que soupçonné cliniquement, et même parfois, comme chez nos malades des observa-

tions XIII, XIV et XV, c'est l'examen histologique seulement qui décèlera un état « pré-cancéreux de la muqueuse ».

On voit tout l'intérêt de cette intervention précoce. Papin a dit que les seuls cancers de la vésicule que l'on puisse guérir sont ceux enlevés à leur début, sans être diagnostiqués et comme par surcroît, en enlevant une vésicule anciennement lithiasique.

Crises répétées de coliques hépatiques, chez des sujets qui maigrissent : peut-être n'y a-t-il pas lieu d'individualiser une forme spéciale de néoplasme vésiculaire. Mais il faut songer à un début possible de transformation maligne et décider d'une intervention qui, à cette période, peut sauver le malade.

V. — Formes anormales

Nous ne ferons que rappeler les nombreuses formes anormales qui ont été décrites et dans lesquelles le diagnostic est à peu près impossible. Nous signalerons tout d'abord :

a) *Les formes latentes* (obs. XI), découvertes d'autopsies ;

b) *Les formes développées sur des cicatrices opératoires* : les observations en sont rares. Cotte en rapporte 2 dans sa thèse : 1 cas de Müller, de Rostock et l'autre de Lott. Tavernier a publié une observation fort intéressante, sur une dégénérescence néoplasique tardive de la vésicule après cholécystostomie. Il s'agissait d'une malade de 55 ans, lithiasique ancienne, à laquelle avait été faite

une cholécystostomie en 1911 ; au cours de cette opération, la vésicule avait été vidée de ses calculs. En mai 1923, à la suite d'un syndrome douloureux aigu, elle entre à l'hôpital, Tavernier constate au milieu de sa cicatrice, un placard induré, rouge et douloureux qui lui parut de toute évidence une cholécystite en voie de réouverture spontanée dans la cicatrice ancienne. Le chirurgien réséqua d'un bloc la cicatrice et la vésicule. Celle-ci ne contenait pas de calculs ; il existait une lésion du fond de la vésicule, engagée dans la cicatrice abdominale ; sur ce point, sur une surface grande comme la pulpe de l'index, la muqueuse était ulcérée et recouverte de dépôts fibrineux : elle adhérait à la cicatrice abdominale. Les lésions étaient nettement limitées par un bord circulaire à la limite du fond de la vésicule ; la muqueuse voisine était si normale que l'on soupçonnait une ulcération épithéliomateuse plutôt qu'une lésion inflammatoire. L'examen histologique montra en effet un épithélioma typique. Les suites opératoires furent simples : pendant quelques mois la malade se porta parfaitement, mieux qu'elle n'avait été entre les deux interventions. Mais quelques mois après les douleurs reprirent et l'on sentit au milieu de la cicatrice un placard induré à limite diffuse, récidue néoplasique développée dans la paroi.

De cette observation nous rapprocherons le cas de cancer développé sur une cicatrice de cholécystostomie que nous rapportons (obs. XII) et qui lui est tout à fait comparable ;

c) On a décrit une *forme ganglionnaire* simulant le ta-

bleau de cancer nodulaire du foie. A la palpation on y sent au creux épigastrique des nodosités dures, non mobilisables au palper, mais mobiles avec les mouvements respiratoires et dont la matité se continue avec celle du foie. Cette masse jointe à du subictère et à des troubles digestifs plus ou moins marqués fait faire le diagnostic de cancer secondaire du foie ;

d) Enfin nous ne ferons que citer les formes monosymptomatiques : douloureuses et fébriles où le diagnostic ne peut être fait qu'à l'autopsie.

COMPLICATIONS

Nous avons déjà signalé la possibilité de complications hâtant l'évolution fatale du cancer de la vésicule.

Ces complications sont de plusieurs ordres :

1° Propagation :

La propagation aux organes voisins est fréquente. La propagation hépatique, en particulier, fait partie de la symptomatologie.

L'extension au péritoine se traduit par une ascite hémorragique. La propagation au pylore amène une sténose pylorique, ce qui complique singulièrement le pronostic.

2° Métastases :

Les métastases peuvent se voir. On en a signalé à divers organes : on a pu voir se développer, par exemple, un cancer pleuro-pulmonaire, un cancer du pancréas.

Chez la malade de l'observation V, il existait des noyaux secondaires dans la rate.

Nous avons déjà signalé la généralisation exclusive à l'attache intestinale du mésentère sur toute la longueur de l'intestin grêle (Carnot et Baufle).

Les métastases ombilicales ne seraient pas rares également (Lardennois).

3° Complications aiguës :

Il y a des complications à allure aiguë ou même dramatique. Telle est la perforation de la vésicule cancéreuse ou l'évolution d'une cholécystite suppurée, d'une angiocholite aiguë.

4° Une maladie intercurrente :

Elle peut être particulièrement grave sur ce terrain peu résistant et emporter rapidement le malade. Il en est ainsi de la pneumonie, de pronostic très sombre, chez de tels sujets.

DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic des cancers de la vésicule biliaire est fort difficile. Pour le porter il faudra s'appuyer sur certains signes cliniques et compléter par un tubage duodénal et un examen radiologique.

I. — Signes cliniques

Quelle que soit la forme de néoplasme vésiculaire à laquelle on ait affaire, on se basera surtout sur :

- les antécédents lithiasiques ;
- l'intensité et la rapidité d'évolution des signes généraux (amaigrissement et asthénie) ;
- l'existence d'une tumeur vésiculaire dure et très peu mobile.

II. — Tubage duodénal

Le tubage duodénal peut fournir des renseignements intéressants ; mais il a été encore peu utilisé dans les cas de cancer de la vésicule biliaire.

Dans des cas tout à fait exceptionnels on a pu

trouver dans la bile B des cellules néoplasiques en mitose (Carnot et Libert) ; la présence de sang peut être constatée, mais elle est moins démonstrative.

Dans les formes s'accompagnant d'ictère chronique, le tubage duodénal peut servir à la recherche de l'activité pancréatique externe. Le P^r Carnot et Libert, dans une observation publiée à la Société Médicale des hôpitaux en 1921 ont montré l'intérêt du dosage de la lipase, qui ayant une grande activité, leur a permis d'éliminer le diagnostic de cancer de la tête du pancréas, que semblait légitimer l'examen clinique et le remplacer par celui de néoplasme des voies biliaires qui fut confirmé à l'autopsie : dans le cancer de la vésicule biliaire il y a rétention biliaire, sans rétention pancréatique.

Ce dosage des ferments pancréatiques par prélèvement direct est moins entaché de causes d'erreurs que les méthodes indirectes. Nous n'avons malheureusement pas eu l'occasion de mettre en œuvre dans un cas de cancer vésiculaire, l'épreuve de sécrétion pancréatique provoquée par injection intra-veineuse de sécrétine que nous avons établie avec notre maître le P^r agrégé Chiray et Mlle Mercier.

Chez le malade de l'observation I nous avons fait un tubage duodénal : nous n'avons trouvé ni sang, ni cellules néoplasiques et l'épreuve de Meltzer-Lyon n'a pas provoqué d'écoulement de bile B.

III. — **Examen radiologique**

L'examen radiologique peut aussi être instructif. Normalement la vésicule biliaire est invisible ; toute vésicule visible peut être considérée comme pathologique. C'est le cas de notre malade de l'observation I.

Pour mieux voir la vésicule on a employé l'insufflation gazeuse de l'estomac et de l'intestin et même le pneumo-péritoine. Aujourd'hui, nous avons à notre disposition une méthode beaucoup plus intéressante : la cholécystographie après ingestion ou même injection intraveineuse de tétra-iodophtaléinate disodique.

« Il est probable que la cholécystographie pourrait rendre des services et peut-être objectiver des images lacunaires comme dans les cancers digestifs. Mais à notre connaissance du moins, ce procédé n'a pas encore été employé dans le cancer vésiculaire » (Chiray et Pavel).

Chez la malade de l'observation I nous avons fait deux cholécystographies en utilisant successivement la voie buccale et la voie intraveineuse. Dans les deux cas la vésicule biliaire ne s'est pas opacifiée.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Nous étudierons successivement le diagnostic différentiel des quatre principales formes de cancer de la vésicule.

I. — Diagnostic de la forme tumorale

Dans le cas où il y a hépatomégalie isolée le diagnostic ne peut qu'être soupçonné en se basant surtout sur les antécédents lithiasiques. En pratique, le diagnostic ne peut être fait que quand il y a tumeur vésiculaire ou hépato-vésiculaire.

Ce diagnostic est parfois difficile car les caractères indiqués pour diagnostiquer les tumeurs vésiculaires sont plus théoriques que pratiques.

Il faut pour arriver au diagnostic résoudre successivement trois problèmes :

1° Il y a une tumeur de l'hypochondre droit : appartient-elle à l'un de ces organes du carrefour abdominal supérieur (foie, pancréas, angle colique droit, vésicule biliaire) ?

2° Il y a une tumeur du carrefour supérieur : est-elle d'origine vésiculaire ?

3° Il y a une tumeur vésiculaire : quelle en est la nature ?

**A. — La tumeur appartient-elle à l'un des organes
du carrefour abdominal supérieur ?**

a) Tout d'abord il ne faudra pas confondre une *tumeur de la paroi abdominale* siégeant au niveau de l'hypocondre droit. Ces tumeurs peuvent être des fibromes, des sarcomes sous-péritonéaux, des lipomes, des kystes hydatiques. Elles ont un caractère pathognomonique : si les muscles abdominaux sont relâchés ces tumeurs sont mobiles, si les muscles sont contractés ces tumeurs sont fixes. Mais le diagnostic est malaisé quand une tumeur partie de la vésicule vient adhérer à la paroi : elle participe alors aux mouvements de cette paroi et ne suit plus les mouvements du foie. Dans de tels cas, le diagnostic se fait grâce à l'évolution de la maladie, à l'état général du sujet et surtout à l'existence d'antécédents biliaires.

b) *Les tumeurs du mésentère* ont pour siège la région ombilicale et sont recouvertes d'une zone sonore ; une zone également sonore les sépare de la matité hépatique et elles ne suivent pas les déplacements du foie lors des mouvements respiratoires.

c) *Les tumeurs du grand épiploon* sont mates et, comme les précédentes, séparées du foie par une zone sonore. Généralement leur mobilité est nette tant trans-

versalement que verticalement ; cependant elles seraient plus mobiles de bas en haut que de haut en bas, ce qui serait dû à l'insertion de l'épiploon à l'estomac qui est relativement fixe.

d) *Les tumeurs du petit épiploon* sont exceptionnelles. Leur diagnostic est bien difficile étant donné leurs connexions intimes avec la vésicule et le pédicule hépatique. Dans une observation de Ricard, rapportée par Terrier et Auvray, la tumeur du petit épiploon englobait même la vésicule biliaire dans son épaisseur :

e) *Les tumeurs du rein* sont d'un diagnostic assez facile le plus souvent. Elles s'accompagnent de signes fonctionnels bien spéciaux et à l'examen donnent la sensation de contact lombaire.

f) Il en est de même pour *le rein flottant* : il est assez aisé de distinguer le pôle inférieur du rein droit ptosé, d'une vésicule biliaire.

g) *Avec l'hydronéphrose*, pour des raisons analogues, la confusion n'est guère possible.

h) Le diagnostic avec *les tumeurs gastriques* est beaucoup plus difficile. Au cours du cancer de la vésicule il peut y avoir, nous l'avons vu, des troubles dyspeptiques et même un syndrome pylorique qui compliquent le diagnostic avec un néoplasme, du pylore en particulier. Czerny rapporte un cas où la tumeur ne pouvait pas être délimitée nettement vers l'estomac ; il avait trouvé une dilatation gastrique, du clapotage et le diagnostic de cancer du pylore fut porté : il s'agissait en réalité d'une tumeur vésiculaire.

En faveur d'une lésion gastrique plaideront les hémor-

ragies occultes qu'il faudra toujours rechercher dans les selles. Il faudra également faire un tubage gastrique, à jeun, avec épreuve à l'histamine, et un tubage après repas d'épreuve. L'examen radiographique enfin, sera d'un grand secours.

**B. — La tumeur du carrefour supérieur
est-elle d'origine vésiculaire ?**

Quatre organes peuvent être à son origine : le foie, le pancréas, le côlon et la vésicule.

1° *Foie*. — Le foie peut déborder le rebord costal, mais même quand il le fait de plusieurs travers de doigt il faut s'assurer de la position de son bord supérieur, car il peut être ptosé et non augmenté de volume.

En cas d'hépatomégalie isolée le diagnostic est facile avec une tumeur vésiculaire ; mais ce diagnostic ne peut pas permettre d'éliminer complètement le cancer de la vésicule, si d'autres signes plaident en sa faveur, puisqu'il existe une forme hépatomégalique de néoplasie vésiculaire.

Un lobule aberrant de la face inférieure du foie est d'un diagnostic très difficile parfois, avec une grosse vésicule, car il siège le plus souvent au contact de cet organe et par sa forme il peut rappeler une vésicule augmentée de volume. Sa marche est lente, sa surface est le plus souvent lisse, régulière, l'état général est bien conservé, mais malgré tout, le diagnostic dans certains cas n'a été fait qu'à l'intervention.

2° *Pancréas*. — Il est rare qu'on perçoive les tumeurs

du pancréas. Un kyste, un cancer atteignent rarement un développement suffisant pour être sentis à la palpation. Ils constituent alors une masse profonde, immobile et presque médiane. D'ailleurs quand ils sont assez développés pour être accessibles au palper, ils compriment d'ordinaire les voies biliaires et s'accompagnent d'ictère.

3^e *Côlon*. — Les tumeurs stercorales se voient rarement dans la région de l'angle colique droit ; elles sont assez faciles à reconnaître.

Il n'en est pas de même des tumeurs cancéreuses de l'angle colique droit : l'évolution antérieure de la maladie et les signes intestinaux propres aux affections coliques en permettent le diagnostic.

**C. — Il y a une tumeur vésiculaire :
quelle en est la nature ?**

Lorsqu'on est arrivé au diagnostic de tumeur de la vésicule biliaire, il faut en déterminer la nature. Pratiquement trois affections peuvent être en cause :

- la cholécystite chronique avec hydrocholécyste ;
- la cholécystite chronique avec péricholécystite ;
- le cancer de la vésicule.

Il est à remarquer que dans les trois cas les malades peuvent avoir des antécédents lithiasiques : la notion de

tels antécédents ne peut donc guère éclairer le diagnostic.

L'hydrocholécyste est une tumeur rénitente, moins dure que le néoplasme.

La cholécystite avec péricholécystite donne une tumeur parfois mal limitée, moins dure. J. L. Petit signale des cas où l'on sent des bosselures donnant la sensation de noisettes dans un sac ; cela est bien exceptionnel.

Un nouveau procédé de diagnostic est fourni par la cholécystographie qui peut montrer une déformation de l'ombre vésiculaire.

II. — Diagnostic de la forme ictérique

Dans la forme ictérique le diagnostic peut être fait dans les cas où coïncident l'ictère chronique par rétention et la tumeur vésiculaire.

En présence d'un malade souffrant chroniquement de l'hypochondre droit et atteint d'un ictère chronique du type dit par rétention, en pratique, la première question qui se pose est la suivante : s'agit-il d'un ictère lithiasique ou néoplasique ?

a) En faveur d'un *ictère lithiasique* l'on peut relever les crises de coliques hépatiques dans les antécédents du malade ; mais elles existent aussi dans le cas de cancer de la vésicule. L'ictère est relativement léger et surtout variable ; il est fébrile ; mais on a signalé de légères rémissions et de la fièvre en cas de cancer de la vésicule. Le meilleur signe est fourni par l'examen phy-

sique : en cas d'ictère lithiasique, il ne doit pas y avoir de grosse vésicule. La fameuse loi de Courvoisier et Terrier nous semble parfaitement exacte à condition d'en élargir le cadre : en cas d'ictère lithiasique le foie est gros et la vésicule petite ; en cas d'ictère néoplasique la vésicule est grosse et perceptible : il ne s'agit pas forcément d'un cancer de la tête du pancréas, la tumeur maligne peut également être vatricienne, cholédocienne, cystico-cholédocienne ou vésiculaire... Tout ictère chronique, même si tous ces caractères cliniques sont en faveur d'un calcul du cholédoque, du fait qu'il s'accompagne d'une grosse vésiculè, doit être considéré comme très suspect de cancer. En pratique, la loi de Courvoisier ne nous a jamais paru être en défaut.

b) L'ictère a les caractères d'un *ictère néoplasique* ; reste à localiser ce néoplasme.

Dans le cancer de la tête du pancréas l'ictère n'est pas nécessairement le premier symptôme : il a pu être précédé de douleurs sourdes et de troubles digestifs. Ces derniers constituent un syndrome dyspeptique assez caractéristique : anorexie, d'abord pour les graisses et la viande, puis complète, lenteur des digestions, troubles intestinaux, diarrhée avec selles grasses. L'ictère est continu, progressif, pouvant atteindre une grande intensité. Le foie est de dimension normale mais la vésicule biliaire est dilatée (Bard et Pic) : cette grosse vésicule est moins dure que celle du néoplasme vésiculaire. Si l'on ajoute à cela que le cancer du pancréas se voit surtout chez l'homme et que les antécédents lithiasiques font défaut on comprend que le

diagnostic peut en être fait le plus souvent. On pourra d'ailleurs compléter l'examen clinique par une recherche des signes d'insuffisance pancréatique externe dont nous avons déjà parlé plus haut.

Quant aux autres cancers des voies biliaires ils ont des signes propres selon leur localisation et nous les rappellerons schématiquement, ainsi que le Pr Carnot l'a fait dans une leçon à l'hôpital St-Antoine en 1906 :

1° Si le cancer siège sur le canal cystique, le cours de la bile dans les voies biliaires principales n'est intercepté que lorsqu'un bourgeon néoplasique intra-canaliculaire, un ganglion, des adhérences, compriment ou obstruent le cholédoque. Au début il y a donc grosse vésicule sans ictère, celui-ci n'est que tardif ;

2° Dans le cancer du canal hépatique, il y a ictère par rétention, d'apparition précoce et sans grosse vésicule, ce qui en rend le diagnostic difficile bien souvent ;

3° Si le cancer siège au confluent cystico-hépatocolédocien il y a ictère par rétention et grosse vésicule ;

4° Si le cancer est cholédocien le tableau est le même : il y a ictère par rétention et grosse vésicule par reflux.

Dans ces quatre localisations, le tubage duodénal montre l'absence de bile B et des ferments pancréatiques d'activité normale ou à peine diminuée ;

5° Quand le cancer cholédocien siège à la traversée intra-pancréatique du canal, il y a en même temps que les signes précédents (ictère chronique et grosse vésicule) rétention du suc pancréatique avec absence de lipase et de trypsine dans l'intestin, ceci étant constaté par le tubage duodénal (Carnot et Libert, Chiray

et Lebon, Chiray, A. R. Salmon et Mlle Mercier) ;

6° Enfin, quand le cancer siège à l'extrémité ampullaire du cholédoque il y a participation de l'intestin. Le professeur Carnot a montré avec Libert que dans quelques cas d'ampullomes vatriens on constatait, par le tubage duodénal, la présence constante de sang en assez grande abondance ainsi que celle de cellules néoplasiques, provenant du cancer vatrien qui affleure l'intestin ; il y a souvent en même temps diarrhée sanglante et de plus l'ictère du cancer de l'ampoule de Vater peut être intermittent.

Mais tout ceci est schématique et en pratique la complexité des faits et l'envahissement continu des parties voisines altèrent maintes fois la pureté de ces syndromes.

Il en est de même pour les caractères distinctifs de l'ictère lithiasique et de l'ictère néoplasique. Très souvent, la lithiasie s'accompagne de pancréatite chronique pouvant simuler un cancer. Dans la pancréatite l'ictère est variable, la vésicule est moins dilatée ; il existe de la fièvre et la glycosurie serait plus fréquente. En réalité, les seuls signes qui tranchent en faveur du cancer sont : la cachexie beaucoup plus rapide et la production d'ascite.

c) Comme autres causes possibles d'ictère chronique par rétention, nous rappellerons que, plus rarement, on peut avoir à discuter la possibilité d'une périviscérite comprimant les voies biliaires : périduodénite, duodénocholécystite, formées autour d'une vésicule chroniquement enflammée ou autour d'un vieil ulcère duodénal devenu calleux.

On peut soupçonner un tel diagnostic, on ne peut l'affirmer par la seule clinique ; il faut pour pouvoir le faire, recourir aux examens radiologiques et aux tubages gastrique et duodénal, qui jouent dans de tels cas un rôle de premier plan.

III. — Diagnostic des formes dyspeptiques et pseudo-lithiasiques

Les douleurs gastriques, les nausées, les vomissements, dirigent l'attention sur l'estomac et spécialement le pylore ; on est tenté de porter le diagnostic de lésion organique juxta-pylorique. Cependant un certain nombre de faits pourront faire penser au cancer de la vésicule biliaire ; les antécédents lithiasiques, l'absence de bile Bau tubage duodénal, les signes radiologiques.

Quant à la forme lithiasique, en présence de crises douloureuses plus ou moins vives on en arrive au diagnostic de colique hépatique et l'on ne peut que soupçonner le cancer à cause de l'intensité et de la rapidité d'aggravation des signes généraux, point sur lequel nous avons déjà insisté au début de ce travail.

PRONOSTIC

Le pronostic est extrêmement sombre. La durée moyenne des cancers de la vésicule est de 3 à 8 mois environ. Cependant les cancers du fond évoluent plus lentement que ceux du col ; la durée totale pouvant atteindre alors 4 ou 5 ans.

Ce pronostic est d'autant plus grave que le traitement chirurgical appliqué lorsque le diagnostic est fait est déjà trop tardif. Les résultats en sont mauvais. Kehr, au Congrès de Bruxelles, en 1908, a rapporté des observations de malades guéris depuis plus d'un an ; mais le plus souvent le cancer récidive rapidement. « Tout cancer de la vésicule opéré comme tel récidive dans l'année » (Papin).

A ces insuccès tardifs il faut encore ajouter une mortalité opératoire assez forte (près de 20 %).

Le traitement doit donc être préventif : les seules possibilités thérapeutiques efficaces reposent sur l'étiologie lithiasique. Il ne faut pas attendre pour pratiquer la cholécystectomie dans les vieilles cholécystites calculeuses rebelles, et toujours faire l'examen macroscopique et histologique des vésicules enlevées (Chaufard).

Pratiquée ainsi préventivement, l'intervention chirurgicale a des possibilités énormes qui « permettraient presque la suppression du cancer de la vésicule biliaire » (Papin),

OBSERVATIONS

I. — **Forme tumorale**

Obs. 1. — *Cancer de la vésicule biliaire à forme tumorale* (Service de M. le Pr CARNOT).

Mme Grun..., 49 ans, entre dans le service du Pr Carnot le 26 juin 1929, pour des crises douloureuses dans l'hypochondre droit.

Depuis 8 ans déjà, elle est sujette à des crises de coliques hépatiques, dont l'une, en avril 1929, a été suivie d'un ictère, qui persista 15 jours environ. L'état général a décliné à la suite de ce dernier épisode et il existe lors de l'entrée une asthénie profonde.

Examen clinique : La malade est un peu amaigrie ; il y a une pigmentation brune de l'abdomen, mais aucune trace d'ictère. L'abdomen est souple dans toute son étendue ce qui permet de sentir parfaitement une masse dure débordant le rebord costal droit d'un travers de main environ. On reconnaît, vers la ligne médiane et tout à fait en dehors le bord inférieur du foie, mais à la partie moyenne il existe une masse arrondie, douloureuse même à une percussion superficielle. Il

semble s'agir de la vésicule augmentée de volume. Il n'existe par ailleurs aucun autre trouble.

Le tubage duodénal est pratiqué : l'épreuve de Meltzer-Lyon ne provoque pas d'écoulement de bile B. il n'y a pas de sang dans le liquide duodénal.

L'examen radiographique de la région vésiculaire montre, sans préparation préalable, une ombre ovale visible au-dessus de l'ombre hépatique. Cette ombre surajoutée de la dimension d'un gros œuf de poule, a des contours nets, réguliers et d'une densité moindre en son milieu. Cette ombre correspond à la projection de la tuméfaction ligueuse que l'on peut déplacer latéralement, très légèrement. Elle peut être interprétée comme une vésicule biliaire à parois très épaissies et contenant très vraisemblablement des boues biliaires de densité assez élevée. On fait une cholécystographie, en administrant le tétraïode par voie intraveineuse : sur trois clichés pris 8 heures, 16 heures et 24 heures, après l'injection, la vésicule ne s'injecte pas. Il en est de même en administrant le tétraïode par voie buccale.

Evolution. — L'état général s'aggravant, la température oscillant autour de 38°, le poids de la malade passant en 3 semaines de 66 kil. 300 à 63 kil. 600, on décide le passage dans le service du professeur Hartmann, où le docteur Bergeret pratique une laparotomie exploratrice : il découvre un foie contenant de nombreux noyaux nettement arrondis, un peu déprimés en leur centre et occupant toute la surface de l'organe : la vésicule biliaire de la grosseur d'un œuf est d'aspect nor-

mal mais il existe entre le fond de l'organe et le foie, un gros noyau qui les soude intimement l'un à l'autre. En présence de telles lésions l'abdomen est refermé sans autre intervention.

Dans les jours suivant la cachexie augmente rapidement : la tumeur abdominale s'étend et devient plus dure. Des vomissements répétés se produisent rendant l'alimentation difficile. La mort survient le 30 août.

Autopsie. — On retire un foie bourré de noyaux néoplasiques secondaires. La vésicule est un peu augmentée de volume, ses parois sont épaissies et indurées. Sa cavité est emplie de nombreux petits calculs noirâtres.

Les autres organes sont normaux ; nulle part ailleurs il n'y a de métastases néoplasiques.

Histologiquement, il s'agit d'un épithélioma typique : on trouve de nombreuses cellules géantes avec noyaux en mitose. La paroi est envahie dans toute son épaisseur.

Obs. II. — *Cancer de la vésicule biliaire à forme tumorale* (Service de M. le Pr CARNOT).

Mme Anc..., 77 ans, entre dans le service du Pr Carnot, le 17 avril 1929, pour des crises douloureuses épigastriques accompagnées de vomissements.

Le début remonte à 5 mois environ ; depuis cette date, les douleurs se reproduisent tous les jours, particulièrement vives trois heures environ après les repas. Au moment de ces paroxysmes surviennent des vomisse-

ments, qui ont une action calmante ; ils sont toujours alimentaires et ne contiennent jamais de sang.

Depuis 3 semaines les douleurs sont moins vives et les vomissements s'espacent ; ils ne se produisent plus que tous les trois ou quatre jours. L'anorexie et l'amaigrissement sont considérables.

Examen clinique : La malade est pâle et amaigrie. L'abdomen est étalé, flasque ; il existe une hernie ombilicale. Les membres inférieurs sont énormes par rapport au reste du corps : ceci est dû à une obésité segmentaire et surtout à un œdème considérable, œdème blanc, mou et indolore.

A la palpation le creux épigastrique est légèrement sensible ; il n'y a pas de clapotage gastrique. Le foie, extrêmement dur, déborde le rebord costal droit de trois travers de doigt environ.

Le tubage gastrique à jeun ne ramène que 4 à 5 cm. de liquide. La radioscopie confirme cette absence de stase et permet de constater que le passage pylorique est normal.

Evolution : La cachexie évolue extrêmement rapidement et la mort survient le 18 mai 1929.

Autopsie : Le foie est légèrement augmenté de volume dans son ensemble. La vésicule biliaire semble y être incluse : ses parois considérablement épaissies se perdent dans le tissu hépatique sans limites nettes ; la vésicule ne se reconnaît que grâce à des calculs qui, au nombre de 18, occupent sa cavité, qui apparaît comme une petite caverne irrégulière creusée en plein foie.

Histologiquement : épithélioma typique ; nombreux

boyaux de cellules cylindriques envahissant la paroi dans toute son épaisseur.

Ces lésions sont nettes dans la région du fond ; dans les autres régions, il y a surtout des réactions inflammatoires chroniques.

Obs. III. — *Cancer de la vésicule biliaire à forme tumorale* (Service de M. le P^r GOSSET).

Mme Lau..., 50 ans, entre à la Salpêtrière pour une tumeur de l'hypochondre droit. Le diagnostic de néoplasme hépatique est porté et l'on pratique une laparotomie exploratrice, qui montre une masse hépato-vésiculaire mal limitée.

L'état général s'aggrave et un mois après l'intervention, la mort survient dans la cachexie.

Autopsie : Cancer de la vésicule biliaire ayant envahi largement le bord antérieur du foie et une grosse partie du lobe droit. Le néoplasme est adhérent au côlon transverse. La vésicule ne contient pas de calculs.

Histologiquement : épithélioma typique cylindrique envahissant largement toute la profondeur. Toute la substance hépatique avoisinant le fond de la vésicule a complètement disparu ; le centre de ce noyau cancéreux sus-vésiculaire est nécrosé : il persiste à la périphérie une zone active d'épithélioma.

Obs. IV. — *Cancer de la vésicule biliaire à forme tumorale* (Communiquée par M. le D^r BERGERET).

Mme Pic..., 69 ans, entre à l'hôpital en novembre

1921, pour une tumeur qu'elle-même a remarquée dans l'hypochondre droit.

Il y a, dit-elle, une quinzaine d'années qu'elle s'en est aperçu, à l'occasion d'une crise douloureuse : la masse avait alors la grosseur d'une noix.

Vers l'été de 1921, elle commença à maigrir et brusquement en septembre 1921, le 14 à 21 h., la malade ressentit une violente douleur localisée à tout l'abdomen, extrêmement vive, « à en crier ». Ce paroxysme, accompagné de vomissements dura 2 heures ; le lendemain matin la santé était redevenue parfaite, mais il se produisit un peu de subictère et une poussée thermique à 38°.

Examen. — A son entrée à la clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu, on constate : un ventre flasque, facilement palpable ; on sent à la limite de l'hypochondre droit et de la région ombilicale une masse du volume du poing, dure, non douloureuse, mobile avec les mouvements respiratoires et semblant se prolonger vers le haut sous le bord inférieur du foie qui est très abaissé.

L'examen radioscopique, après lavement baryté, montre qu'il existe un arrêt à la progression du lavement un peu avant l'angle droit du côlon ; puis on voit se produire d'énergiques contractions intestinales et la bouillie bismuthée passe pour emplir un côlon droit et un cœcum dilatés. La radioscopie après insufflation du côlon montre une ombre piriforme suspendue au foie.

Le 26 novembre, *opération* (Dr Bergeret) : Incision parallèle au rebord costal. On découvre un cancer du fond de la vésicule biliaire développé sur une vésicule

contenant des calculs ; il y a adhérences et envahissement du côlon transverse au voisinage de l'angle droit. De plus, il existe des granulations cancéreuses sur l'épiploon et des plaques superficielles sur l'estomac ; il n'y pas d'ascite.

II. — **Forme ictérique**

Obs. V. — *Cancer de la vésicule à forme ictérique* (Service de M. le P^r HARTMANN).

M. Roup..., 66 ans, journalier, entre dans le service du P^r Gilbert à la fin de mai 1925 pour un ictère dont le début remonte à un mois.

Le sujet ressentait depuis trois mois déjà, un prurit généralisé, assez intense pour empêcher le sommeil ; puis, peu à peu, apparut une asthénie qui, s'aggravant de jour en jour, obligea à l'arrêt du travail. Un mois et demi après ce début survint un ictère qui se généralisa et devint franc en huit jours environ, cependant qu'apparaissaient des douleurs épigastriques, peu intenses mais continues, irradiant vers l'épaule droite.

A son entrée dans le service de médecine, il a un ictère franc, jaune foncé, avec urines noirâtres et selles complètement décolorées. Une réaction de Wassermann pratiquée dans le sang ayant été positive, un traitement au cyanure de mercure est aussitôt commencé : mais alors l'ictère augmente très rapidement et devient extrêmement foncé.

Le 17 juin, puis le 19 et le 23, se produisent des fris-

sons avec brusques élévations de température à 39°3, 39°, 39°9.

L'état général déclinant, l'ictère augmentant d'intensité, l'intervention chirurgicale est envisagée et le malade est passé dans le service du P^r Hartmann.

Examen clinique. — A ce moment le sujet est jaune foncé, amaigri, asthénique, anorexique. Le prurit est intense. Le pouls bat à 60 à la minute ; la température est de 38°.

La moitié supérieure à l'abdomen est douloureuse à la palpation : région sus-ombilicale, creux épigastrique, hypochondre droit. On sent le foie qui déborde le rebord costal de 3 travers de doigt environ, alors que son bord supérieur est en situation normale. La vésicule biliaire n'est pas perceptible sous le bord du foie. Il n'y a ni ascite, ni circulation veineuse collatérale.

L'examen du sang montre :

— Temps de saignement : 2' 30".

— Temps de coagulation : 9'.

— Hémoglobine 70 %.

— Globules rouges : 3.000.000.

— Globules blancs : 16.000 dont 68 % de polynucléaires.

Résistance globulaire : hémolyse commençante : 4 ‰ ; hémolyse totale : 3 ‰.

— Sérum : fortement coloré par la bile.

Antécédents. — Ils sont forts intéressants : à 20 ans, cet homme a séjourné aux colonies où il aurait eu, dit-il, du paludisme et de la dysenterie ; mais surtout en

1920 il a déjà eu un ictère identique à l'état actuel, ayant débuté par une crise de douleurs abdominales vives, s'étant accompagnée de prurit et ayant duré 40 jours.

Intervention. — L'opération a lieu le 29 juin 1925. L'abdomen contient un peu de liquide d'ascite. L'épiploon est remonté au-dessus de la face convexe du foie à laquelle elle adhère ; on décolle et l'on aperçoit une vésicule biliaire volumineuse, de la grosseur d'une mandarine, dure, blanche, rigide, ayant nettement l'aspect cancéreux. Etant donné l'état général très médiocre du patient on referme sans aller plus loin.

Mort le 1^{er} juillet 1925. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

III. — **Forme dyspeptique**

Obs. VI. — *Cancer de la vésicule biliaire à symptomatologie gastro-intestinale* (Service de M. le Pr HARTMANN).

M. Lep..., instituteur, 65 ans, entre 4 août 1927 dans le service du Pr Hartmann, pour des troubles digestifs datant déjà de deux ans. Il a des digestions pénibles, ressentant une pesanteur épigastrique 3 à 4 heures après les repas et ayant à ce moment de fréquentes éructations. Il n'éprouve pas de douleurs vraies et sa gêne disparaît lorsqu'il demeure en position allongée. De plus, il signale des alternatives de diarrhée et de constipation. Il n'a jamais eu de vomissements, jamais de sang dans les selles ; l'anorexie fait défaut. Mais depuis 4 à 5 mois s'est produit un très gros amaigrissement.

Dans les antécédents de cet homme on relève à l'âge de 45 ans, une crise de coliques hépatiques, suivie d'un ictère ayant persisté une semaine.

Examen clinique. — L'abdomen est souple, indolore, se laissant partout bien déprimer sans contracture musculaire. Le foie n'est pas palpable. Il existe un œdème malléolaire blanc, mou, indolore. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

On pratique deux examens radiologiques :

Le 26 juillet : on trouve une poche à air gastrique augmentée de volume. Le remplissage de l'estomac est tonique ; le bas-fond descend au niveau des crêtes iliaques. L'antrum pylorique a un aspect légèrement irrégulier : le bord supérieur taillé en biseau est flou. Une demi-heure après l'ingestion, le tiers de la baryte est passé dans l'intestin grêle ; l'antrum pylorique a conservé son aspect irrégulier ; le passage pyloro-duodénal se fait en nappe diffuse. Deux heures et demie après l'ingestion l'estomac est vide de baryte. On conclut à l'existence très probable d'une lésion organique juxta-pylorique. Quant au transit intestinal il est normal.

Le 9 août : poche à l'air gastrique augmentée de volume : distension du bas fond gastrique ; aspect irrégulier persistant de la région pylorique.

On essaie de pratiquer un tubage gastrique mais la sonde est arrêtée dès l'entrée de l'estomac.

Intervention. --- Elle est pratiquée le 13 août par M. Bergeret. Laparotomie sus-ombilicale. On découvre une vésicule petite, adhérente au pylore ; de surface blanc grisâtre ; elle est dure comme de la pierre, irré-

gulière, bourgeonnante, saignant un peu après décollement. En outre, il existe une grosse masse ganglionnaire dans la région du cardia. L'estomac et le foie semblent normaux.

On referme sans aller plus loin.

Le malade sort de l'hôpital et est perdu de vue.

Obs. VII. — *Cancer de la vésicule à forme dyspeptique* (Service de M. le P^r HARTMANN).

M. Coua..., 59 ans, entre à l'Hôtel-Dieu pour des phénomènes de dysphagie. Il y a six à sept mois, le sujet eut des nausées, des vomissements glaireux ou bilieux, survenant dès le début des repas. Les vomissements produits, le malade pouvait alors manger normalement.

Mais voici quelques mois, apparut une sensation rétrosternale d'arrêt des aliments, avec gêne au creux gastrique. Il y eut d'abord impossibilité de manger de la viande et du pain et, depuis 3 mois, les purées elles-mêmes ne passent plus.

L'amaigrissement est énorme : 26 kg. en 7 mois.

Examen. — Le foie déborde les côtes de 3 travers de doigt. La radioscopie permet de constater une dilatation sus-stricturale au-dessus du cardia.

La température oscille entre 37°5 et 38°.

Opération. — Le 19 décembre 1928, par le D^r Bergeret. Incision à travers la partie supérieure du grand droit gauche : on découvre un cancer de la vésicule propagé

au foie (nombreuses « taches de bougie »). Un bloc ganglionnaire comprime le cardia : le pylore, lui, est absolument libre et intact.

IV. — **Forme pseudo-lithiasique**

Obs. VIII. — *Cancer de la vésicule à forme pseudo-lithiasique* (communiquée par M. le Pr Gosset).

Mme Jui..., 45 ans, à la suite de plusieurs crises de coliques hépatiques est opérée le 22 novembre 1923 par le Pr Gosset.

Compte rendu opératoire. — Incision transversale. Enorme vésicule débordant le foie du volume d'une grosse poire, adhérente à l'épiploon ; on la libère et l'on voit sur la face inférieure du foie les noyaux que l'on sentait à la palpation, qui donnent l'impression d'un néoplasme du foie. On ponctionne la vésicule, il ne vient rien ; on l'ouvre et il en sort un magma mastic qui s'écoule au dehors, ainsi que 5 gros calculs. On enlève la vésicule par une cholécystectomie d'arrière en avant. Il y a une chaîne de ganglions très durs sur le bord supérieur du pancréas.

La vésicule ouverte est très bourgeonnante et contient encore 3 gros calculs baignant dans un pus très épais.

Examen de la vésicule. — L'hypertrophie de la paroi (7 à 8 mill) est énorme. Histologiquement la muqueuse de revêtement a complètement disparu ainsi que le chorion sous-jacent. La totalité de la paroi est occupée par des boyaux d'épithélioma cylindrique typique avec forma-

tion dans le centre de pseudo-acini d'une masse acidophile.

Toute la paroi est ainsi infiltrée ; il existe même une masse d'épithélioma cylindrique extérieure à la vésicule proprement dite.

Fait curieux, un ganglion lymphatique au voisinage du col ne présente aucun envahissement épithéliomateux.

Le pus retiré de la vésicule est un pus caséeux dont les éléments figurés sont très altérés, presque méconnaissables ; ils ne contiennent pas de microbes à l'examen direct et les cultures sur divers milieux sont négatives.

Obs. IX. — *Cancer de la vésicule à forme pseudo-lithiasique* (Communiquée par M. le P^r GOSSET).

Mme de R..., 78 ans, a un passé de lithiasique. Il y a 47 ans elle a eu une crise de coliques hépatiques au moment d'un accouchement. Depuis, se sont produites des crises gastriques fréquentes, avec vomissements, particulièrement vives en 1910 où elles nécessitèrent des piqûres de morphine. Nouvelle crise en 1915. En janvier 1925, crise fébrile. Après aucun de ces paroxysmes il n'y a eu d'ictère. Ces douleurs se déclanchent surtout après des voyages ou des écarts de régime. En septembre 1925 crises particulièrement vives, augmentant encore en octobre et accompagnées d'une température à 39°. En novembre, la malade a une sensation violente de torsion dans l'hypocondre droit, la fièvre est largement oscillante, il y a des frissons

La malade est opérée le 12 novembre par le P^r Gosset.

Compte rendu opératoire. — Incision latérale droite. On voit une grosse vésicule adhérente à l'angle droit du transverse ; on la libère. Elle comprend deux segments très distincts : le col, très dilaté et contenant des calculs, et au contraire le fond très dur. On ponctionne, il ne vient rien. Cholécystectomie du fond vers le col, on a l'impression que ce fond est dégénéré. La vésicule ouverte contient une quantité de calculs à facettes.

Examen histologique. — Epithélioma cylindrique atypique, riche en mitoses et en atypies nucléo-protoplasmiques. Les boyaux néoplasiques fument dans la paroi et infiltrèrent jusqu'à la tunique péritonéale. L'épithélioma occupe tout le fond de la vésicule. Il est largement ulcéré et d'une friabilité extrême.

Au niveau du corps de la vésicule biliaire, la muqueuse est atrophiée, les replis sont effacés, la celluleuse est au contraire hypertrophiée et infiltrée de nodules inflammatoires.

En somme : cholécystite calculeuse avec transformation épithéliomateuse du fond de la vésicule.

Obs. X. — *Cancer de la vésicule à forme pseudo-lithiasique* (Service de M. le P^r Gosset).

Mme Rey..., 55 ans, est opérée à la suite de plusieurs crises de coliques hépatiques, le 16 décembre 1924.

Sa vésicule est apportée au laboratoire de la clinique chirurgicale de la Salpêtrière. Elle est un peu plus grosse que normalement et contient de très petits cal-

culs baignant dans une bile épaisse et mêlée de pus.

Histologiquement. — Epithélioma atypique de la vésicule, formé par de fines travées d'éléments indifférenciés mais riches en mitoses et en atypies nucléo-protoplasmiques. Les travées néoplasiques infiltrent la totalité de la paroi vésiculaire; l'épithélium de revêtement a complètement disparu.

V. — Formes anormales

Obs. XI. — *Cancer de la vésicule biliaire à forme latente.* (communiquée par M. le Dr FATOU).

Mme Jol..., 75 ans, était soignée à l'hôpital Necker pour mal de Pott et paraplégie; elle meurt le 27 décembre 1919, sans avoir jamais eu aucun signe vésiculaire, hépatique ou digestif.

Autopsie : Foie de taille normale. La vésicule biliaire, de la grosseur d'un œuf de poule, est un sablier. A l'ouverture on remarque l'épaississement des parois et surtout la division en deux loges à peu près égales séparées par un bourrelet de la paroi : dans la poche du fond existent de nombreux calculs de teinte grisâtre, dans la poche voisine du col des calculs noirâtres; on note dans le foie quelques petits noyaux cancéreux et l'on en trouve également dans la rate.

La lésion vertébrale examinée n'est pas de nature néoplasique.

Histologiquement : Epithélioma typique : la muscu-

leuse est sillonnée de nombreux cordons formés d'éléments riches en monstruosités cellulaires.

Dans la rate on trouve des cellules cancéreuses dans la lumière d'une grosse veine, et près du hile de l'organe de petits boyaux de cellules cancéreuses avec réaction fibreuse.

Obs. XII. — *Cancer de la vésicule après une cholécystostomie* (communiquée par M. le Pr agrégé Chabrol).

Mme Cog..., était suivie par Gilbert et le Pr agrégé Chabrol pour une lithiase ancienne. En 1916, elle fait une crise douloureuse, avec fièvre élevée et l'on sent sous le rebord costal droit une grosse vésicule très sensible à la palpation. Le diagnostic de cholécystite suppurée est posé et l'on décide l'intervention, après quelques hésitations à cause d'une arythmie assez marquée. Le Pr Gosset pratique une cholécystostomie : il s'écoule de la vésicule une bile épaisse mêlée de pus. Il persiste pendant un an une fistule biliaire.

Pendant huit ans la santé resta parfaite, puis en 1926, la malade, âgée alors de 78 ans, ressentit de nouveau des douleurs dans l'hypocondre droit. Le Pr agrégé Chabrol constata alors une induration de la peau au niveau de la cicatrice et dans la profondeur une tumeur de la grosseur d'une mandarine faisant corps avec le foie ; à n'en pas douter, il s'agissait d'une néoplasie développée sur la cicatrice de cholécystostomie.

La mort survint trois semaines plus tard par congestion pulmonaire.

VI. — Etats précancéreux

Obs. XIII. — *Etat précancéreux de la muqueuse vésiculaire* (service de M. le Pr Gosset).

Mme Chat..., 43 ans, souffre depuis 17 ans à l'hypochondre droit et au creux épigastrique. Ce sont des douleurs plus ou moins violentes survenant sans horaire fixe mais principalement après les repas. Depuis 4 ans, ces douleurs ont des irradiations nettes dans le dos, vers l'épaule droite et le bras droit ; elles durent 2 à 3 heures, ne sont jamais suivies d'ictère, mais après les paroxysmes, la malade a constaté parfois des selles tout à fait décolorées et des urines très foncées. La dernière crise s'est accompagnée de frissons et de vomissements de bile. Depuis 6 mois il y a une anorexie marquée pour les graisses ; il n'existe pas d'amaigrissement notable.

Examen clinique : On perçoit sous le rebord costal droit une masse rénitente, le dépassant de 3 travers de doigt ; cette masse est mate et ne donne pas de contact lombaire.

L'examen radiologique montre un estomac ptosé, descendant à 5 travers de doigt au-dessous des crêtes iliaques ; il y a hypotonie gastrique et hypopéristaltisme. Le bulbe duodénal est irrégulier et gros ; le transit se fait lentement. On ne note pas de douleur à la pression.

La malade est opérée le 16 septembre 1927, par le Dr Petit-Dutaillis.

Examen de la pièce opératoire : Vésicule calculeuse (28 calculs). Lésions irrégulières de la muqueuse, lésions du chorion. Diverticules de Luschka très nombreux. Formations adénomateuses intra-musculaires. Infiltration inflammatoire disséminée dans toute la paroi. Il semble s'agir d'un état « précancéreux » de la muqueuse.

Obs. XIV. — *Etat précancéreux de la muqueuse vésiculaire* (service de M. le P^r GOSSET).

Mme Gr...., 53 ans : Histoire clinique d'une cholécystite chronique lithiasique.

Opération faite par le D^r Charrier, le 28 février 1928.

Examen de la pièce. — Vésicule « strawberry » avec nombreux noyaux adénomateux disséminés dans toute la paroi. Dans la région du fond, prolifération épithéliale avec quelques rares monstruosité cellulaires.

Obs. XV. — *Etat précancéreux de la muqueuse vésiculaire* (service de M. le P^r GOSSET).

Mme Mar...., 55 ans, a eu en 1922 une crise douloureuse brusque survenant après le repas ; puis de nouvelles crises 3 à 4 heures après les repas. Ces crises ont leur point de départ dans l'hypocondre droit et irradient vers l'épaule droite et l'omoplate ; après huit à dix jours survient une accalmie. A la fin du paroxysme, les urines sont foncées, les selles décolorées et il y a un léger subictère.

En 1923-24, quelques crises se produisent. En 1926, elles se modifient : la crise survient 4 à 5 heures après

le repas ; elle est caractérisée par des douleurs transfixiantes irradiant vers la colonne vertébrale et les deux épaules ; parfois après la crise, la malade ressent une sensation de faim douloureuse. Il n'y a jamais de fièvre au cours des crises

Depuis un an, enfin, douleurs continues dans l'hypochondre droit avec épisodes paroxystiques calmés par la morphine.

Examen clinique. — Douleur à 4 centimètres à droite de l'ombilic, avec irradiation vers L_1 et L_2 . Foie débordant de un travers de doigt le rebord costal. Signe de Murphy négatif.

La malade est opérée par le Dr Petit-Dutaillis le 31 janvier 1928.

Examen de la pièce opératoire. — Epaissement notable de la muqueuse où l'on trouve de véritables endroits adénomateux. Sclérose marquée du chorion. Infiltration inflammatoire diffuse à prédominance plasmo-lymphocytaire, surtout marquée au niveau de l'adventice.

CONCLUSIONS

De notre étude nous tirerons les conclusions suivantes :

1° *Etiologiquement*, le rôle de la lithiase biliaire est considérable et le nom de « calculo-cancers » donné par le P^r Carnot aux cancers de la vésicule biliaire est pleinement justifié ;

2° *Expérimentalement* on a pu reproduire par inclusions de calculs dans des vésicules biliaires d'animaux des cancers vésiculaires. Ces recherches qui ont un grand intérêt demandent à être poursuivies et complétées, car elles ne sont pas exemptes de toute critique.

3° *Histologiquement* il nous semble que les vésicules calculeuses se présentent sous trois aspects : vésicules à parois épaissies sans grandes anomalies histologiques, adénomes de la vésicule pénétrant parfois jusqu'à la musculature épithélioma le plus souvent, quand il y a dégénérescence maligne. Ces trois lésions doivent être sans doute considérées comme évoluant l'une vers l'au-

tre. Nous estimons que les adénomes de la vésicule constituent un stade précancéreux ;

4° *Cliniquement*, nous croyons que l'on peut envisager quatre grandes formes de cancer de la vésicule biliaire ; une forme tumorale, une forme ictérique, une dyspeptique et une forme pseudo-lithiasique ;

Nous pensons que le tubage duodénal et la cholécystographie compléteront utilement l'examen clinique, mais ces deux procédés de diagnostic sont encore à l'étude dans le cancer de la vésicule ;

5° Quant au *traitement*, il ne peut être utile que s'il est préventif et nous terminerons nos conclusions en répétant encore qu'il faut opérer :

- les malades atteints de cholécystites chroniques qui maigrissent malgré le traitement ;
- les lithiasiques qui ont une grosse vésicule dure et parfois ligneuse ;
- les ictériques chroniques qui ont une grosse vésicule dure.

Vu, le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président de la thèse
CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

ALBERTIN. — Cancer de la vésicule biliaire (*Lyon méd.*, t. XL, p. 371).

AMES. — Primary carcinoma of the gallbladder (*Johns Hopkins hosp. bull.*, 1894, p. 74-80).

ARCHIBALD-LEITCH. — Gallstones and cancer of the gallbladder (*Brit. med. Journ.*, 13 septembre 1924, p. 451).

ARCHIBALD-LEITCH. — Expérimental cancer in the gallbladder of guinea pigs (*Brit. med. Journ.*, 13 décembre 1924, p. 1136).

ARHEINER. — Sur un cas de sarcome primaire de la vésicule biliaire (*Gaz. méd. de Strasbourg*, t. LXVII, p. 81).

BARNEY. — Relation of gallstones to cancer of the gallbladder (*Journ. Kansas med. Soc.*, 1917, t. XVII, p. 213).

BARLOW. — Radium in gallstones (*Arch. of the Middlesex hosp.*, 1912, t. XXVII, p. 108, et 1913, t. XXX, p. 87).

BARLOW. — Critical review of the cancer problem (*Am. Journ. of the med. sciences*, novembre 1920).

BARTH et BESNIER. — Article « Voies biliaires » (*Dictionnaire de Dechambre*).

BAYER. — Zwei Fälle von primärem Sarkom der Gallenblase (*Beitr. z. pathol. Anat.*, t. XLVI, p. 429).

BERARD. — Cancer de la vésicule biliaire avec fièvre simulant une cholécystite aiguë. Fistule cholécystocolique contenant un gros calcul enclavé. Propagation directe du néoplasme au foie et gros noyaux hépatiques à distance (*Lyon méd.*, t. CXIV, 1910, p. 1199-1201).

BERNARD. — Du cancer primitif de la vésicule biliaire considéré comme complication de la lithiase (*Thèse de Lyon*, 1897, n° 41).

BLANC. — Cancer primitif de la vésicule biliaire avec propagation au foie, à l'épiploon et au côlon (*Soc. Anat. Paris*, 22 janvier 1897).

BONAMY. — Contribution à l'étude du cancer primitif de la vésicule biliaire (*Thèse de Paris*, 1901, n° 576).

BONNET. — Perforation d'une vésicule cancéreuse en péritoine libre (*Soc. de chir.*, 9 décembre 1925).

BRET. — Du cancer primitif de la vésicule biliaire considéré comme complication de la lithiase (*Lyon méd.*, t. LXXXIX, 1898, p. 35-43).

CANDLER. — The incidence of gallstones and of primary carcinoma of the gallbladder and biliary passages in the insane (*Proceed. of Roy. Soc. of med. pathol.*, sect. IV, p. 87).

CARNOT et BAUFLE. — (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 10 novembre 1911).

CARNOT. — Les ampullomes vatriens à ictère intermittent (*Paris Médical*, 1928, p. 437).

CARNOT. — Les calculo-cancers des voies biliaires (*Paris-Médical*, 1929, p. 481).

CHACHOMOWICZ. — Ein Fall von primärem Gallenblasenkrebs bei Steinbildung in der Gallenblase (*Thèse de Greiswald*, 1890).

CHAUFFARD. — La lithiasé biliaire (2^e édition, 1922, Masson et C^{ie}).

CHIRAY et PAVEL. — La vésicule biliaire (Masson et C^{ie}, 1927 p. 491 à 503).

CLERMONT. — Formes cliniques et diagnostic du cancer de la vésicule biliaire (*Arch. méd. de Toulouse*, t. XVII, 1910, p. 73).

CLERMONT. — Lymphatiques des voies biliaires. Cancer de la vésicule ; anatomie pathologique et traitement chirurgical (*Thèse de Toulouse*, 1908-1909).

COLLINET. — Epithélioma primitif de la vésicule biliaire et lithiasé biliaire (*Bull. Soc. Anat. de Paris*, t. LXVII, 1892, p. 476 et 581).

COTTE. — Traitement chirurgical de la lithiasé biliaire et de ses complications (*Thèse de Lyon*, 1908, n^o 476).

COTTE. — Formes cliniques et traitement du cancer de la vésicule biliaire (*Journ. méd. français*, 15 avril 1913).

COURVOISIER (L. G.). — Carnistisch-Statistische Beiträge zur Pathologie und *Chirurgie der Gallenwege* (Leipzig, 1890, XII).

CREIGHTON. — Experimental cancer in the gallbladder of guinea-pigs (*Brit. med. Journ.*, 6 décembre 1924, p. 1079).

CRUVEILHIER. — *Anatomie pathologique*, t. II, p. 512.

CUMING. — Remarkable case of gallstones associated with cancer of the gallbladder (*Brit med. Journ.*, 1891, p. 64).

A. DALLA-VALLE. — Contribution à l'étude des tumeurs primitives de la vésicule biliaire (*La Clinica Chirurgica*, 1920, N. S., tome II, fasc 7-8, p. 1003 à 1028).

DEHON. — Cancer de la vésicule biliaire et de ses canaux cystique et hépatique survenu chez un très ancien lithiasique (*Bull. de la Soc. méd. du Nord*, 1909 p. 242-245).

DEIBET et GODARD. — Inclusion de calculs biliaires humains dans la vésicule du cobaye (*Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, t. XVII, n° 6, p. 347, juin 1928).

DENUCÉ. — Tumeurs et calculs de la vésicule biliaire (*Thèse d'agrégation*, Paris, 1886).

DESSAIGNE. — Etude clinique des formes du cancer primitif de la vésicule biliaire et en particulier de la forme pseudo-pylorique (*Thèse de Lyon*, 1900, n° 179).

DEVE. — Cancer de la vésicule biliaire ; propagation précoce à la chaîne des ganglions mammaires internes (*Normandie méd.*, t. XXVI, p. 463).

DURAND-FARDEL (Max), — *Soc. anat.*, 1838, p. 157).

DURAND-FARDEL. — Recherches anatomo-pathologiques sur la vésicule et les cancers biliaires (*Arch. Génér. de Méd.*, III^e série, t. VIII, juin 1840, p. 167 et III^e série, t. X, avril 1841, p. 418).

FINK. — Zur Klinik der Gallenblasenkarzinome (*Praeger med. Woch.*, t. XXXIV, p. 427).

FIRKET. — Carcinome épidermoïde de la vésicule biliaire (*Bull. de l'Acad. Royale Belge*, 1904, n^{os} 3 et 4).

FOURESTEY. — Contribution à l'étude du cancer de la vésicule biliaire (*Thèse Bordeaux*, 1928-29).

FOWCET et RIPPMMANN. — Carcinome of the gallbladder with gallstones (*Guy's Hosp. Report*, 1913, p. 41-80).

FRERICHS. — *Traité pratique des maladie du foie*, traduction française, p. 661).

GOTTSCHALK. — Ueber Gallenblasenkrebs und seine Beziehung zu Gallensteinen (*Thèse de Wurzburg*, 1838).

GRIFFON et SEGAL. — Sarcome de la vésicule biliaire propagé au foie (*Soc. Anat.*, 1897, p. 586).

GUIPSON. — *Ann. of Surgery*, 1926, p. 728.

GUYOT. — Contribution à l'étude clinique de quelques formes de cancers de la vésicule biliaire (*Thèse de Lyon*, 1911).

HANOT et GILBERT. — Etudes sur les maladies du foie, Paris, 1888.

HUGGINS et INGRAM. — Report of two cases of carcinoma of the gallbladder with remarks on the presence of stones as a factor in the etiology (*Surgery gyn. and. obst.*, 1909, t. VIII, p. 65).

KELYNACK. — The relation of the gallstones to primary cancer of the gallbladder (*Practitioner*, 1896, t. LVI, p. 387).

KEHR. — Die Schwierigkeiten der Erkennung des Gallenblasenkrebses am Anfang und Ende dieser Krankheit (*Berlin. klin. Woch.*, 1915, t. III, p. 1159).

KEHR. — *Chirurgie der Gallenwege*, p. 601-642.

LABBE et BITH. — Lithiasé biliaire et cancer de la vésicule (*Bull. Soc. Anat.*, Paris, 1912, t. LXXXVII, p. 208-210).

LAIGNEL-LAVASTINE. — Cancer primitif de la vésicule biliaire chez une ancienne lithiasique biliaire ; pigmentation cutanée ; ganglions semi-lunaires normaux (*Bull. Soc. Anat.*, Paris, tome LXXVIII, 1903, p. 858).

LEJONNE et MILANOFF. — Double fistule biliaire, gastrique et duodénale ; cancer de la vésicule biliaire ; lithiasé cholédocique (*Bull. Anat. Paris*, 1900, t. II, p. 133).

LEROUX. — Cancer primitif de la vésicule biliaire ; propagation au foie, lithiasé (*Bull. Soc. Anat. Paris*, t. IV, 1879, p. 1099).

LUCKETT. — Cholelithiasis and cancer of the gallbladder involving the abdominal wall (*Amer. journ. surgery*, 1911, t. XXV, p. 138-140).

LUGER. — Zur symptomatologie der Gallenblasenkarzinoms (*Medizin klin.*, n° 48, 1925, p. 1801).

MARCORA. — Sur une tumeur rare de la vésicule (*Soc. medico-chir. di Pavia*, 10 mai 1912).

MAUREL et DOUMIC. — Note sur un cas de cancer du foie (*Gaz. méd. chir. Toulouse*, 1891, t. XXIII, p. 273-275).

MEUNIER. — Cancer primitif de la vésicule biliaire ; lithiasé biliaire (*Bull. Soc. Anat. Paris*, t. LXVIII, 1893, p. 585).

MICHAUX. — Cancer de la vésicule biliaire (*Bull. et mém. Soc. de chir. de Paris*, t. XXXIV).

MORIN. — Epithélioma primitif de la vésicule biliaire (*Soc. Anat.*, 2 juillet 1897).

MOUTIER. — Cancer primitif de la vésicule avec propagation d'une poche biliaire enkystée dans l'épaisseur du mésocolôn ascendant, poche prise pendant la vie et même à l'autopsie pour une dilatation de la vésicule proprement dite (*Arch. gén. de méd.*, 1905, t. 11, p. 2001-2007).

MOYNIHAN. — Gallstones and cancers (*Lancet*, 1905, t. I, p. 1227).

OBERLING. — Cancers hétéromorphes et métaplasie épithéliale (*Bull. pour l'étude du cancer*, février 1921).

ETTINGER. — Cancer primitif de la vésicule biliaire ; calculs biliaires (*Bull. Soc. Anat. Paris*, 1884, t. LIX, p. 551).

O'KELLY. — Primery cancer of gallbladder resulting from gall stones (*Transact. Roy. Acad. méd.*, Ireland 1915, t. XXXIII, p. 375).

PAPIN (Fel). — Cholécystite calculeuse et cancer de la vésicule biliaire (*J. de médecine de Bordeaux*, t. CVI, 1929, n° 11).

PAPIN (Fel). — Cholécystite calculeuse et cancer de la vésicule biliaire (*Congrès français de Chir.*, séance du 12 octobre 1929).

PIC et GARDERE. — Néoplasme primitif de la vésicule biliaire généralisé au foie (*Lyon méd.*, t. CXII, p. 516).

POLLET. — Contribution à l'étude du cancer primitif de l'ampoule de Vater (*Thèse de Paris* 1922, n° 333).

POLLET. — Le cancer primitif de la vésicule biliaire (*Gazette des hôp.*, 1922, n° 57, p. 917).

QUÉNU. — Des opérations pour cancer de la vésicule

biliaire (*Bull. et mém. soc. de chir. de Paris*, t. XXXIV, p. 215).

RABE. — Epithélioma primitif de la vésicule biliaire (*Soc. Anat.*, 2 juillet 1897).

ROGER. — Cancer de la vésicule biliaire avec généralisation au péritoine, au foie, à la plèvre et probablement au pancréas (*Montpellier méd.*, 1911, t. XXXII, p. 468-472).

ROUILLARD. — Peut-on provoquer expérimentalement des cancers de la vésicule biliaire (*Presse méd.*, 1925, n° 60, p. 1014).

ROUFFART. — Cancer primitif de la vésicule biliaire ; infection cancéreuse généralisée (*Presse méd. belge*, 1893, t. XLV, p. 265).

SCHUBERT. — Ueber den primären Gallenblasenkrebs und seine Beziehung zu Gallensteinen (*Thèse de Leipzig*, 1892).

SIEGERT. — Zuz Aetiologie des primaren Carcinoms (*Arch. f. pathol. Anat.*, 1893, t. CXXXII, p. 353-368).

STOW. — Case of malignant disease of gallbladder simulating hydro-nephrosis (*Canada journ. med. and surg.*, 1900, t. VIII, p. 147).

TAVERNIER. — Suites éloignées d'une cholécystostomie. Dégénérescence néoplasique tardive de la vésicule (*Lyon Chir.*, 1924, p. 591).

TRÉMOLIÈRES et A. R. SALMON. — Diagnostic des syndromes douloureux du carrefour abdominal supérieur (*Revue de méd.*, 1927, n° 10).

VANDER VEER. — Some observations of gallstones with reference to cancer of the gallbladder associated

with cholelithiasis (*Proc. path. Soc. Philadelphia*, 1918, t. XXXVIII, p. 27).

VEAUX. — Contribution à l'étude du cancer de la vésicule biliaire (*Thèse de Paris*, 1922, n° 289).

ZENHER. — Der primäre Krebs der Gallenblase und seine Beziehungen zu Gallensteinen (*Thèse de Leipzig*, 1889).

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	13
HISTORIQUE.....	15
ETIOLOGIE	19
Age.....	19
Sexe.....	20
Rôle de la lithiasé biliaire.....	21
REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE.....	25
ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	31
Anatomie macroscopique	31
Anatomie microscopique.....	36
ÉTUDE CLINIQUE.....	41
Forme tumorale.....	42
Forme ictérique.....	47
Forme dyspeptique	48
Forme pseudo-lithiasique.....	49
Formes anormales.....	50
COMPLICATIONS.....	53
DIAGNOSTIC POSITIF.....	55
Tubage duodénal.....	55
Examen radiologique	57
DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL.....	59
Diagnostic de la forme tumorale	59

Diagnostic de la forme ictérique.....	64
Diagnostic des formes dyspeptiques et pseudo-lithiasiques.....	68
PRONOSTIC.....	69
OBSERVATIONS.....	71
I. — <i>Forme tumorale</i>	71
Obs. I.....	71
Obs. II.....	73
Obs. III.....	75
Obs. IV.....	75
II. — <i>Forme ictérique</i>	77
Obs. V.....	77
III. — <i>Forme dyspeptique</i>	79
Obs. VI.....	79
Obs. VII.....	81
IV. — <i>Forme pseudo-lithiasique</i>	82
Obs. VIII.....	82
Obs. IX.....	83
Obs. X.....	84
V. — <i>Formes anormales</i>	85
a) <i>Forme latente</i> :	
Obs. XI.....	85
b) <i>Après cholécystostomie</i> :	
Obs. XII.....	86
VI. — <i>État précancéreux</i>	87
Obs. XIII.....	87
Obs. XIV.....	88
Obs. XV.....	88
CONCLUSIONS.....	91
BIBLIOGRAPHIE.....	93

